

**RELACION ENTRE LA PRESENCIA DE TIROIDITIS LINFOCITICA CON LA
GRAVEDAD Y RECURRENCIA/PERSISTENCIA DEL CARCINOMA
DIFERENCIADO DE TIROIDES**

Guillermo Edinson Guzmán Gómez

Residente Endocrinología

Fundación Cardioinfantil – Instituto de Cardiología

Universidad del Rosario

Escuela De Medicina Y Ciencias de la Salud

Departamento de Clínicas Médicas

Especialización en Endocrinología

Bogotá

Relación entre la presencia de tiroiditis linfocítica con la gravedad y
recurrencia/persistencia del carcinoma diferenciado de tiroides.

Fundación Cardioinfantil– Instituto de Cardiología
Departamento de Endocrinología

Investigación de posgrado

Guillermo Edinson Guzmán Gómez
(Investigador Principal)

Dr. Gabriel Sánchez de Guzmán
(Cirugía de Cabeza y Cuello– Tutor Temático)

Dr. José Rafael Tovar
(Ph.D. Estadística – Tutor Metodológico)

“La Universidad del Rosario no se hace responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velará por el rigor científico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia”

Guía del contenido

- I. **Resumen**.... pag 1
 - Abstract.... pag 2
- II. **Introducción**.... pag 3
 - 2.1 Problema.... pag 3
 - 2.2 Justificación.... pag 4
- III. **Marco teórico: Cáncer diferenciado de tiroides y tiroiditis linfocítica**.... pag 5
 - 3.1 Introducción.... pag 5
 - 3.2 Epidemiología.... pag 5
 - 3.3 Factores de riesgo.... pag 6
 - 3.4 Patogenia.... pag 7
 - 3.4.1 Patogenia CPT.... pag 7
 - 3.4.2 Patogenia CFT.... pag 7
 - 3.4.3 Tiroiditis linfocítica – carcinoma diferenciado de tiroides.... pag 7
 - 3.5 Clínica y diagnóstico.... pag 9
 - 3.6 Tratamiento.... pag 10
 - 3.6.1 Estadificación preoperatoria.... pag 10
 - 3.6.2 Cirugía.... pag 10
 - 3.6.3 Clasificación postoperatoria.... pag 11
 - 3.6.4 Ablación post-quirúrgica.... pag 12
 - 3.6.5 Terapia de supresión de TSH.... pag 13
 - 3.6.6 Tiroglobulina.... pag 14
 - 3.6.7 Tiroglobulina postquirurgica o preablación.... pag 14
 - 3.6.8 Anticuerpos antitiroglobulina.... pag 15
 - 3.7 Seguimiento.... pag 16
 - 3.8 Predictores clinicopatológicos de recurrencia del cáncer de tiroides.... pag 17
 - 3.9 Pronóstico.... pag 19
- IV. **Objetivos**.... pag 21
 - 4.1 Objetivo general.... pag 21

4.2	Objetivos específicos....	pag 21
V.	Hipótesis	pag 22
5.1	Hipótesis de trabajo....	pag 22
5.2	Hipótesis nula....	pag 22
VI.	Metodología	pag 23
6.1	Tipo y diseño general del estudio....	pag 23
6.2	Población del estudio....	pag 23
6.3	Muestra....	pag 23
6.3.1	Criterios de inclusión....	pag 23
6.3.2	Criterios de exclusión....	pag 24
6.4	Definición operacional de las variables....	pag 24
6.5	Control de sesgos....	pag 26
6.6	Plan de análisis de resultados...	pag 27
6.7	Aspectos éticos....	pag 27
VII.	Cronograma	pag 28
VIII.	Recursos	pag 29
IX.	Presupuesto	pag 30
X.	Resultados	pag 31
10.1	Características basales de acuerdo a la presencia de tiroiditis linfocítica....	pag 31
10.2	Predictores clínico patológicos de persistencia/recurrencia de la enfermedad....	pag 32
10.2.1	Estimacion del riesgo de los predictores clínico patológicos de persistencia/recurrencia de enfermedad....	pag 35
10.2.2	Predictores clínico patológicos ajustados por edad y sexo....	pag 35
10.3	Persistencia/recurrencia....	pag 36
10.3.1	Persistencia/recurrencia de acuerdo a tiroiditis linfocítica....	pag 39
10.4	Modelo de regresión binaria....	pag 41
10.5	Tiroglobulina liberada y severidad en asociación con y sin tiroiditis linfocítica....	pag 41
XI.	Discusión	Pag 44
XII.	Conclusiones	Pag 46
XIII.	Referencias	Pag 47
XIV.	Anexos	Pag 51

Lista de tablas

- Tabla 1. Definición de variables utilizadas en el estudio.... pag 24
- Tabla 2. Características basales generales de los pacientes.... pag 32
- Tabla 3. Características de los pacientes según criterios patológicos de severidad.... Pag 34
- Tabla 4. Razón de oportunidades (OR) según variables histopatológicas severidad de acuerdo a la presencia de tiroiditis linfocítica.... Pag 35
- Tabla 5. Características histopatológicas de severidad de acuerdo a edad y sexo según tiroiditis linfocítica..... pag 37
- Tabla 6. Significancia estadística de las características histopatológicas de severidad para persistencia/recurrencia independiente de tiroiditis linfocítica pag 38
- Tabla 7. Razón de oportunidades (OR) de la características histopatológicas de severidad para persistencia/recurrencia independiente de la presencia de tiroiditis pag 38
- Tabla 8. Significancia estadística severidad para persistencia/recurrencia según características histopatológicas de acuerdo a tiroiditis linfocítica pag 39
- Tabla 9. Razón de oportunidades (OR) para persistencia/recurrencia de las variables histopatológicas de severidad de acuerdo a tiroiditis linfocítica Pag 41
- Tabla 10. Valor de Tiroglobulina liberada de acuerdo a variables de severidad en patología y la presencia de tiroiditis linfocítica pag 42

I. Resumen.

Introducción: Para el sistema endocrino la neoplasia más frecuente es el cáncer diferenciado de tiroides, con un claro incremento en su incidencia. Es importante encontrar asociaciones que posteriormente permitan establecer factores de riesgo y/o protectores claves en la estrategia terapéutica futura. Por lo que se investigó la relación entre la presencia de tiroiditis linfocítica con la gravedad y persistencia/recurrencia del carcinoma diferenciado de tiroides

Materiales y métodos: se hizo un estudio de casos y controles de pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides llevados a cirugía entre enero de 1997 y diciembre de 2012 en la Fundación Cardioinfantil, Bogotá, Colombia. Se evaluó la asociación entre la presencia de factores histopatológicos y la presencia de persistencia/recurrencia usando pruebas chi cuadrado y el OR. Para evaluar la presencia de asociación a nivel multivariado se utilizaron modelos de regresión binaria con enlace log log complementario.

Resultados: la tiroiditis linfocítica no se asocia con la presencia de ninguna variable de severidad histopatológica. Sin embargo, la tiroiditis linfocítica se asoció con persistencia/recurrencia en presencia invasión vascular (OR 6.6 IC95% 1.4-32), invasión linfática (OR 5.4 IC95% 1.3-22.1), invasión de tejido peritiroideo (OR 1.0-12.3), vaciamiento central positivo (OR 5.1 IC 95% 1.0-2.6) y el, vaciamiento lateral positivo (OR 11.5 IC95% 1.0-12). Con un OR inclusive mayor respecto del grupo sin tiroiditis linfocítica en presencia de invasión linfática (OR 5.4 IC95% 1.3-22 vs 2.6 IC95% 1.2-5.6) y compromiso ganglionar en el vaciamiento lateral (OR 58 IC95% 7.1-476) independiente de la edad y el sexo.

Conclusión: la tiroiditis linfocítica no se relaciona con marcadores de severidad histopatológica pero sí con mayor persistencia/recurrencia de la enfermedad.

Palabras clave: tiroiditis, tiroglobulina, neoplasia, tiroides, pronóstico.

Abstract

Introduction: Differentiated thyroid cancer is the most common malignancy and it shows a increase about incidence. It is important to find associations that subsequently link risk and protective factors with a future therapeutic strategy. Thus, we investigated the relationship between the presence of lymphocytic thyroiditis with severity and persistence / recurrence.

Materials and methods: We made a case and controls study including patients with differentiated thyroid carcinoma who underwent total or partial thyroidectomy between January 1997 and December 2012 at Cardioinfantil Foundation, Bogotá, Colombia. We evaluated the association between the presence of histological factors and the presence of persistence / recurrence using chi-square tests and OR. For multivariate analysis, a binary regression models with complementary log log link.

Results: Lymphocytic thyroiditis is not associated with presence of any histopathological severity factor. However, lymphocytic thyroiditis was associated with persistence / recurrence in presence of vascular invasion (OR 6.6 95% CI 1.4-32) , lymphatic invasion (OR 5.4 95% CI 1.3-22.1) , perithyroid involvement (OR 1.0-12.3) , positive center cervical nodal (OR 5.1 95% CI 1.0-2.6) and positive lateral cervical nodal (OR 11.5 95% CI 1.0-12). Even, lymphocytic thyroiditis had a higher risks than absent lymphocytic thyroiditis in the presence of lymphatic invasion (OR 5.4 95 % 2.6 95% CI 1.3-22 vs. 1.2-5.6) and positive lateral cervical nodal (OR 58 95% CI 7.1-476) age and sex independent.

Conclusion: Lymphocytic thyroiditis is not related to severity histopathologic factors but its related with higher persistence / recurrence of disease.

Keywords: thyroiditis, thyroglobulin, neoplasia, thyroid and prognosis.

II. Introducción

2.1 Problema.

Después de las enfermedades cardiovasculares el cáncer es una de las causas de muerte más importantes en el mundo. Para el sistema endocrino la neoplasia más frecuente es el cáncer diferenciado de tiroides, afectando más a hombres que a mujeres con un pico de incidencia entre la quinta y octava década de la vida. No obstante, el aumento disparado de la incidencia ha sido en general para casi todos los grupos poblacionales. Ayudado tal vez, por la mejoría en técnicas de diagnóstico y sensibilización del grupo médico frente a la patología, como también por la evidencia de la mayor presencia de diferentes gatillos medioambientales, además del sustrato heredo-familiar y genético. Colombia no escapa a esta tendencia mundial y es que hemos vivido un aumento de la tasa de incidencia pasando de 1.6-6.1 en 1973 a 2.2 a 9.4 por cada 100.000 entre 1998-2008 para hombres y mujeres respectivamente (1).

A la luz de la evidencia actual, la herramienta de oro para el diagnóstico definitivo de cáncer de tiroides es sin lugar a dudas la biopsia y, el tratamiento de elección la tiroidectomía total. No obstante, en cada uno de estos aspectos hay dudas y nuevos retos y uno de ellos es el pronóstico.

El carcinoma diferenciado de tiroides viene en incremento. Las cifras mundiales hablan que por ejemplo para Estados Unidos representa el 1% de las neoplasias en el hombre y 2-3% en la mujer siendo esto válido para convertirse en una de las primeras causas de cáncer en el mundo(2, 3). En Colombia no es diferente el panorama pasando de 1.5 y 6.1 casos x 100.000 personas x año entre 1973-1977 a 2.2 a 9.4 entre 1998-2002 para hombres y mujeres respectivamente, ocupando el 4 lugar de diagnóstico entre todas las neoplasias(4, 5). Esto destaca la importancia de encontrar asociaciones que posteriormente permitan establecer tanto factores de riesgo como protectores fundamentales dentro de la estrategia para combatir las enfermedades neoplásicas.

Así, no es un misterio que de la mano de las enfermedades neoplásicas vienen en aumento las enfermedades autoinmunes, inclusive en presentación concomitante lo cual ha hecho interrogar el papel de estas frente al desarrollo de una u otra patología. Desde mediados del año 1950 se viene hablando de la presencia de carcinoma diferenciado de tiroides junto con tiroiditis linfocítica, con estudios que soportan hasta una prevalencia cercana al 50%(6-8). Ello ha permitido cuestionar esta asociación con diferentes publicaciones que demuestran un efecto protector como de riesgo para el desarrollo del carcinoma diferenciado de tiroides(9-12).

Este panorama nos lleva a hacernos la pregunta ¿Cuál es la relación entre la presencia de tiroiditis linfocítica con la gravedad, recurrencia y persistencia del carcinoma diferenciado de tiroides?

2.2 Justificación.

El cáncer de tiroides es sin duda ahora la más importante de las patologías neoplásicas de la endocrinología, aun difícilmente entendida en su totalidad. Teniendo su historia natural muchos interrogantes por resolver a nivel etiológico, diagnóstico, tratamiento y pronóstico.

La Tiroiditis linfocítica es una condición con incidencia en aumento y fuertemente vinculada en casos de carcinoma diferenciado de tiroides sin un significado claro. Lo cual destaca la trascendencia de investigaciones con esta orientación, por su posible rol en la etiología, diagnóstico, tratamiento y pronóstico del carcinoma diferenciado de tiroides.

De modo que es obligatorio tener un conocimiento vasto, partiendo idealmente de la experiencia Colombiana, lo que en nuestro país es un terreno árido. Esto sin duda motiva la realización de trabajos nuestros que permitan la toma de decisiones totalmente replicables para nuestra población. Puesto que dada la pobre producción científica colombiana en esta área, hoy se obliga a tomar decisiones a partir de experiencias con población diametralmente opuesta a la nuestra.

III. Marco Teórico

Cáncer Diferenciado de Tiroides y Tiroiditis Linfocítica

3.1 Introducción

El cáncer diferenciado de tiroides (CDT) se origina en el epitelio folicular de la glándula y comprende el carcinoma papilar de tiroides (CPT), el cáncer folicular de tiroides (CFT) y el carcinoma de células de Hurthle (CCH). En general la forma de presentación es como un nódulo de tiroides solitario que cursa generalmente asintomático de ahí que solo el 50% de los nódulos malignos sin descubiertos por un examen físico rutinario y el otro 50% son usualmente notificados por el paciente(2, 3).

El CPT, es el más común de todos los cánceres de tiroides. Aparece a cualquier edad, tiende a crecer lentamente y a extenderse inicialmente a los ganglios linfáticos del cuello. El CFT, es mucho menos frecuente que el CPT y suele diseminarse primero hacia los ganglios linfáticos del cuello y con mayor frecuencia hacia los vasos sanguíneos desde donde se extiende hacia regiones distantes, particularmente los pulmones y los huesos. Y por último el CCH, que tiene diseminación ganglionar y a distancia, con recurrencias tardías y baja captación por el yodo, haciéndolo uno de los tumores más agresivos de los carcinomas diferenciados(13).

3.2 Epidemiología

Para el 2011, se ha estimado que ocurren aproximadamente 1700 muertes en personas con cáncer de tiroides en Estados Unidos(14).Este se puede presentar en los extremos de la vida, pero la mayoría se presentan entre los 25 a los 55 años; siendo la neoplasia más frecuente de la cabeza y el cuello como región anatómica, y del sistema endocrino (> 93% de los carcinomas endocrinos)(3). Representa el 1% de las neoplasias en el hombre y 2-3% en la mujer, pero esto le ha valido convertirse en una de las primeras causas de cáncer en el mundo. De las 3 variantes histológicas conocidas en estudios en población de los Estados Unidos la distribución es de un 80% para CPT, 11% CFT y 3% para CCH, teniendo tasas de supervivencia relativas a 10 años del 76%, 85% y 93% respectivamente(15).

En Colombia, en el centro nacional de referencia en cáncer (Instituto Nacional de Cancerología – INC-),durante el 2008 se atendieron 271 casos nuevos de cáncer de tiroides, pasando de la 7ª neoplasia más frecuentemente diagnosticada en el 2001 a la 6ª para ese año y particularmente el

CDT ocupó el 4º lugar entre todas las neoplasias diagnosticadas(4, 5). Esto es reflejo del comportamiento mundial pues Colombia no es la excepción en el aumento global de la incidencia de esta enfermedad, pues en nuestro país paso de 1.5 y 6.1 casos x 100.000 personas x año entre 1973-1977 a 2.2 y 9.4 entre 1998-2002 para hombres y mujeres respectivamente, con una relación 1:42. A diferencia de otros países como Estados Unidos, la prevalencia del CPT es muy mayor a la registrada en estos países, representando aproximadamente el 94% de los tumores diferenciados(14).

3.3 Factores de Riesgo

Existe controversia sobre el ostensible aumento en la incidencia, algunos consideran que se debe al aumento en la detección debido al diagnóstico precoz como resultado de la mayor disponibilidad del apoyo imagenológico, particularmente del ultrasonido y de la biopsia aspirativa guiada. Otros lo consideran secundario al aumento de la radiación ambiental derivada de la dispersión atmosférica global tras las pruebas atómicas en 50's y 60's y el accidente de Chernobyl en 1986. Finalmente están quienes consideran determinantes estas dos condiciones(16). La radiación es el mayor factor de riesgo conocido, pero existen otros como los hábitos dietarios (dieta con alto contenido de sal "yodada" y/o dieta "americanizada" [ej: comidas rápidas, embutidos..]) y la multiparidad.

Se ha observado mayor incidencia de cáncer de tiroides en regiones (como Colombia) en las que se introdujo el Yodo como profilaxis para el bocio, al igual que el predominio del CPT sobre el CFT en áreas de exceso de yodo por abundancia natural o a la adición artificial (caso colombiano)(16). También hay evidencia de mayor prevalencia de la enfermedad en pacientes con presencia o antecedente de enfermedad tiroidea benigna, particularmente del bocio multi - nodular y la tiroiditis de Hashimoto. La tirotrópina como agente mitótico parece estar implicada, debido a que estos pacientes tienen niveles anormalmente elevados debido a falla de la glándula o exceso relativo de Iodo. Adicionalmente existe correlación estadísticamente significativa de la TSH prequirúrgica con el riesgo de cáncer y el estadio de la enfermedad(16).

La mayor prevalencia en mujeres parece tener una relación hormonal, pero el curso es más agresivo en los hombres. La edad también es un determinante del pronóstico y el comportamiento de la enfermedad es más agresivo en los > 45 años(17).

3.4 Patogenia

Los tumores de la glándula tiroides se desarrollan cuando las células epiteliales tiroideas escapan a los mecanismos de control del ciclo celular. Esto puede ser por mutaciones de oncogenes o genes supresores de tumores. Y aunque los tumores de tiroides proceden de la misma celular epitelial las mutaciones y manifestaciones pueden ser totalmente diferentes.

3.4.1 Patogenia CPT: las anomalías cromosómicas ocurren en el 50% de los CPTs y frecuentemente involucran el brazo largo del cromosoma 10. El protooncogen RET es localizado en el cromosoma 10q11-12. El codifica un receptor transmembrana con un dominio tirosincinasa. Sus ligandos como el factor neurotrófico derivado de la línea celular glial (GDNF) inducen dimerización de la proteína RET. Las formas activadoras de este protooncogen son encontradas en el CPT, siendo estos rearrreglos presentes entre el 2.5-35% de la población sin CPT y hasta 80% en población con CPT. También mutaciones en los genes RAS son encontradas en cerca de un 10% de los pacientes con CPT y ocasionalmente NTRK1, este último codifica para un receptor del factor de crecimiento neural(18).

3.4.2 Patogenia CFT: todavía no hay un paradigma aceptado para la patogénesis del CFT. Los adenomas y todos los CFTs son de origen policlonal. La activación de oncogenes es particularmente por mutaciones en el oncogen RAS hasta en un 20% para adenomas foliculares y un 40% para CFT. El protooncogen RET no parece estar involucrado en la tumorigénesis del CFT. También las anormalidades citogenéticas están descritas siendo comunes deleciones parciales y, rearrreglos que involucran el brazo corto del cromosoma 3. La traslocación t(2;3)[q13;p25], es también descrita y resulta en fusión del gen PAX8 con el gen del receptor PPAR gamma 1, el primero un factor de transcripción tiroidea y el segundo, un factor clave en la diferenciación e inhibición del crecimiento celular(18).

3.4.3 Tiroiditis Linfocítica – Carcinoma diferenciado de tiroides : recientemente se ha visto un incremento paralelo en la incidencia de enfermedades tiroideas autoinmunes tales como tiroiditis, tiroiditis linfocítica crónica (TLC), CPT, CFT, las cuales comparten asociaciones epidemiológicas como la exposición a la radiación, ingesta de yodo, entre otras.

La TLC es una enfermedad autoinmune caracterizada por infiltración linfocítica, fibrosis y atrofia del parénquima del tejido tiroidea. La tiroiditis de Hashimoto (TH) es caracterizada por infiltración de la glándula por células inflamatorias con destrucción y eventual fibrosis del parénquima. En la TH el organismo produce autoanticuerpos contra antígenos tiroideos específicos como la tiroglobulina (Tg) y la peroxidasa tiroidea (TPO). En la TH hay una depleción de células tiroideas las cuales son reemplazadas por células inflamatorias que producen citoquina, quimiocinas, factores de crecimiento, la mayoría de ellas bajo el control transcripcional del NF-beta. Creando por lo tanto una asociación entre las células epiteliales tiroideas y las células inflamatorias (17).

En un número importante de malignidades humanas, la presencia de infiltración linfocítica ronda el tumor y es comúnmente vista como una respuesta del huésped al tumor. En tiroides, la concomitancia de TLC con CDT se ha descrito con una alta prevalencia como por ejemplo hasta en un 58% para CPT(17).

Asociaciones causales y no causales han sido propuestas, no obstante los mecanismo moleculares no son entendidos completamente. Por ejemplo, en la tiroiditis de Hashimoto se caracteriza por proliferación de nódulos así como alteraciones citológicas con modificaciones nucleares similares a las vistas en carcinomas papilares(17).

También, mutaciones en oncogenes y proncogenes descritas para CDT se han encontrado con TLC como del rearrreglo RET/PTC, siendo este fuertemente asociado a inmunogenicidad. No obstante, el rearrreglo RET/PTC podría ser secundario a la inflamación crónica, planteando que el daño persistente al tejido por radicales libres de oxígeno, citoquinas entre otros, inducen mutaciones puntuales en el ADN. Así, por ejemplo la producción autocrina de IL4 e IL10 promueve la progresión celular y resistencia quimioterapia con regulación al alta de proteínas anti-apoptoticas. Sin embargo, el mismo rearrreglo RET/PTC puede inducir inflamación crónica con incremento en la actividad del NF KappaBeta y secreción de MCP-1 y GM-CSF entre otras sustancias proinflamatorias (17).

A pesar de esto sigue siendo debatida la asociación entre TLC y CDT como factor de riesgo o protector. De hecho, algunas series han mostrado asociación con riesgo como protección. En efecto, un peor pronóstico se ha reportado en algunas series (17). Sin embargo, esto no está claro puesto que también hay evidencia a favor planteando que la respuesta autoinmune tiroidea pueda proveer protección antitumoral. Así, la coexistencia de TLC colabora probablemente en la destrucción tumoral mediada o no por anticuerpos, favoreciendo una baja tasa de progresión tumoral. Esto apoyado por diferentes publicaciones como Kashima y colaboradores, reportando 5% de

mortalidad asociada a cáncer y 85% de supervivencia libre de enfermedad a 10 años en pacientes sin TLC comparado con 0-7% de mortalidad y 95% de supervivencia libre de enfermedad a 10 años con TLC (11).Adicionalmente reciente evidencia se sigue sumando. Así de Jeong y colaboradores, corroboran que la presencia de TLC indica una reducción del riesgo de recurrencia (19). No obstante, la evidencia respecto a este tema es muy escasa, siendo no solo pocos los estudios sino también pobres en su diseño metodológico, un problema al momento de establecer relaciones. Así, no se controlan variables que sesgan los resultados como otros factores histopatológicos (multicentralidad, invasión vascular, bilateralidad, etc.) claramente asociados con mejores o peores desenlaces dependiendo de su presencia y/o ausencia.

3.5 Clínica y diagnóstico

El CDT se presenta usualmente como una masa o nódulo cervical asintomático, detectada por el paciente o por su médico de una manera incluso incidental en muchos casos. Pero, solo <5-10% serán malignos. Los factores clínicos que aumentan la probabilidad de malignidad de un nódulo incluyen rápido crecimiento, síntomas compresivos locales, género masculino, parálisis ipsilateral de cuerda vocal, historia familiar de cáncer de tiroides, historia de exposición a la radiación durante la infancia (época de mayor radiosensibilidad), nódulo duro y fijo, y adenomegalia cervical palpable(20).

No obstante el abordaje inicial para el diagnóstico debe incluir una ultrasonografía de tiroides y cuello que permita no solo evaluar de una forma más detallada la estructura de la glándula sino también el compromiso peritiroideo y ganglionar. Adicionalmente las pruebas de función tiroidea (TSH, T4, T3) pueden ayudar al enfoque inicial entre un nódulo funcional o no funcional, sin embargo son normales en casi la totalidad de los casos y por tal motivo no excluyen la presencia de malignidad(20). Antes del ACAF o tiroidectomía si es indicada la gammagrafía también puede tener valor en caso de duda sobre todo en pacientes con pruebas que indique funcionalidad en presencia de bocio multinodular.

Es así como el diagnóstico recae en la evaluación citológica por Aspirado con Aguja Fina (ACAF) con o sin guía ecográfica, de lesiones que por clínica, ecografía o gammagrafía (nódulos hipocaptantes) son sospechosas. Siendo el examen citopatológico clasificado como: no diagnóstico (bethesda I), benigno (bethesda II), lesión de significado indeterminado (bethesda III), neoplasia folicular (bethesda IV), sospechoso de malignidad (bethesda V) y maligno (bethesda VI). La patología y la citopatología debe ser revisada en un institución de referencia con un patólogo entrenado. No en pocos casos los ACAF son fallidos o no diagnósticos y el diagnóstico molecular

en la detección de mutaciones BRAF, RET o RAS podría servir. No obstante, son métodos costosos y por lo cual en países en vía de desarrollo como el nuestro se debe recurrir a la cirugía para la evaluación histopatológica (2).

3.6 Tratamiento

En general para todos los estadios para CPT y CFT el pronóstico es similar. No obstante ciertos subtipos histológicos tienen peores desenlaces (célula alta, variante celular columnar, variantes esclerosante difusa) siendo más invasivas que las formas tradicionales, lo cual es clave para la determinación de la conducta terapéutica.

Los objetivos iniciales de tratamiento estarán orientados: 1) resección del tumor primario junto con el tejido adyacente comprometido; 2) minimizar la morbilidad del tratamiento, es decir la extensión la cirugía inicial como del tratamiento subyacente; 3) estadificación de la enfermedad; 4) facilitar el tratamiento postoperatorio con yodo radioactivo; 5) permitir un adecuado seguimiento a largo plazo; 6) minimizar el riesgo de recurrencia y de metástasis(3).

3.6.1 Estadificación preoperatoria: el CDT compromete los ganglios cervicales en un 20-50% de los pacientes e inclusive está presente cuando el tumor es muy pequeño. De ahí que la presencia de micrometastasis dependiente del método de detección puede ser hasta del 90%. No obstante, la importancia de las micrometastasis respecto de las macrometastasis es menor cobrando estas últimas un valor importante en la detección pre operatoria para el posterior abordaje y disminuir la enfermedad residual. Entonces, la ultrasonografía preoperatoria suena atractiva con una capacidad de detección de adenopatías cervicales en 20-31% de los casos, logrando a pesar de ello la detección del 50% de los ganglios encontrados en la cirugía, lo cual no resta importancia a la estadificación preoperatoria por ultrasonografía(3).

3.6.2 Cirugía: de acuerdo a la última revisión de las guías de manejo de la Asociación Americana de Tiroides (ATA) del 2009, respaldada por gran mayoría de las más importantes asociaciones médicas americanas y europeas en las ramas de la endocrinología, la medicina nuclear y la cirugía oncológica, y de cabeza y cuello, continúa considerando la remoción quirúrgica del tumor primario y de su extensión locoregional (ganglios linfáticos incluidos) el pilar del manejo, pues es este el principal determinante pronóstico del desenlace (remisión, persistencia o recurrencia y diseminación). Adicionalmente permite exactitud en la estadificación de la enfermedad (1).

Se recomienda la Tiroidectomía total o casi-total (<1 g de tejido tiroideo residual) en todos los casos, pues no solo disminuye el riesgo de recurrencia/persistencia, sino que facilita el tratamiento post-quirúrgico con radioyodo, y el seguimiento con Tiroglobulina (Tg) al convertirla en un marcador tumoral más específico (de células tiroideas malignas) (15). Así, estudios con más de 50.000 pacientes con CPT muestran una significativa mejoría de la recurrencia y supervivencia con la tiroidectomía para tumores mayores de 1 cms, lo cual varía si es tiroidectomía total o parcial asociando para las tiroidectomías parciales en tumores de 1-2 cms un incremento del 24% de la recurrencia y 49% de la mortalidad en cáncer de tiroides(21); por lo cual la selección de tiroidectomía total para tumores mayores de 1 cms es obligatoria, siendo una opción la lobectomía en tumores menores de 1 cms y de bajo riesgo en los cuales se debe hacer igualmente un seguimiento estricto, estando obligados a completar la tiroidectomía inclusive con BACAF compatibles con lesiones de significado indeterminado (3).

El vaciamiento linfático mediante disección del compartimento central (nivel VI) del cuello debe acompañar rutinariamente a la tiroidectomía cuando clínicamente existe compromiso ganglionar central o lateral y así proveer evidencia de enfermedad del cuello central. Su ejecución profiláctica (ipsilateral o bilateral) puede realizarse especialmente para tumores T3 o T4, pero puede ser también apropiada para T1 o T2. Adicionalmente el vaciamiento del compartimento lateral debe ser realizado cuando hay compromiso metastásico cervical lateral únicamente (3).

3.6.3 Clasificación postoperatoria: la clasificación postoperatoria es usada en diferentes tipos de cáncer para permitir dar un pronóstico y definir con precisión el plan terapéutico a seguir. Diferentes sistemas de clasificación han sido utilizados, siendo el TNM uno de los más utilizados. Es claro que la clasificación TNM permite una buena estadificación del riesgo de muerte (es para lo que fue diseñada) pero tiene un pobre desempeño en la predicción de recurrencia de la enfermedad(3, 22). Esta clasificación lleva a que pacientes con alto riesgo de recaída queden clasificados como pacientes de bajo riesgo como ocurrió en la cohorte de Garavito donde el 73% de los pacientes de esta cohorte quedaron clasificados en estadios I y II (bajo riesgo) pero la tasa de recaída fue del 22% (23). De esta forma clasificaciones como esta no tienen en cuenta otras variables independientes pronosticas lo que podría llevar a clasificación errónea de los pacientes. La Asociación Americana de Tiroides propone por ende la estratificación en tres grupos: bajo riesgo (sin metástasis locales o a distancia, tumor macroscópico resecaado, sin invasión locoregional, patrón histológico no agresivo); riesgo intermedio (invasión microscópica en el tejido peritiroideo, metástasis ganglionar cervical o captación en lecho tiroideo, variantes histológica agresiva o

invasión vascular); y riesgo alto (invasión macroscópica, resección tumoral incompleta, metástasis distantes).

3.6.4 Ablación post-quirúrgica: terapia con yodo radiactivo: tras la cirugía, la terapia de supresión de TSH y la radioyodoterapia (RAI) juegan un papel complementario e individualizado. Para facilitar tanto el seguimiento como el tratamiento postoperatorio, es apropiado utilizar yodo radiactivo, I-131. No hay completa claridad sobre la disminución en la recurrencia o en la tasa de mortalidad, pero permite la estadificación exacta de la enfermedad, que será la principal guía del tratamiento y seguimiento.

Esta terapia se recomienda para todos los pacientes con metástasis conocidas distantes, extensión gruesa extratiroidea del tumor o tumor primario mayor a 4 cm especialmente cuando existe compromiso de la capsula tiroidea y/o extensión microscópica peritiroidea, aún en la ausencia de otros factores de riesgo y selectivamente (aunque conflictivo entre las diferentes guías) para compromiso de ganglios linfáticos (3, 22, 24). La terapia ablativa también se recomienda para pacientes con tumores de 1-4 cm confinados a la tiroides, en quienes se han documentado metástasis a nódulos linfáticos u otros factores de alto riesgo: cuando se combina la edad, tamaño del tumor, nivel de los ganglios linfáticos e histología individual, debido a que estos predicen un riesgo entre medio y alto de persistencia/recurrencia de enfermedad(3).

Por el contrario la terapia ablativa con yodo radiactivo no se recomienda en pacientes con cáncer unifocal menor a 1 cm cuando no existen otros factores de riesgo, tampoco en pacientes con cáncer multifocal, cuando todos los focos son menores a 1 cm en la ausencia de otros factores de alto riesgo(3).

La clasificación de riesgo previa es importante para definir las acciones. Por tal motivo, y en el contexto de una enfermedad de baja mortalidad a largo plazo, varios grupos (ESMO-LATS, entre otros) prefieren guiar sus intervenciones orientadas a evitar la recurrencia y de acuerdo a la clasificación de la probabilidad de que esta ocurra(3, 22). De forma muy similar a la Sociedad Europea de Oncología Médica, la Sociedad Latinoamericana de Tiroides (LATS) guía su recomendación de terapia ablativa de acuerdo a la clasificación de riesgo de recurrencia/persistencia, basados en los criterios de alto riesgo que comprenden: T3, T4, M1, edad > 45 años (no se considera en las guías de la ATA), N1 (considerado de riesgo intermedio por la ATA), bordes de sección positivos, compromiso extracapsular microscópico (considerado de riesgo

intermedio por la ATA), e histología tumoral agresiva –subtipos: célula alta, columnar e insular- (considerado de riesgo intermedio por la ATA) (3, 22). Su recomendación es la radioyodo -ablación post-quirúrgica a remanentes tiroideos en todos los pacientes con una o varias de estas características (22).

Por otro lado, la *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) le da un alto valor a la Tg post-quirúrgica. Recomiendan la administración de terapia ablativa respecto a Tg liberada o estimulada, realizada 2-12 semanas después de la tiroidectomía (realizada a todos los pacientes indiferentemente del compromiso cervical residual conocido o sospechado). Cuando no existe gruesa enfermedad residual cervical y la Tg es $< 1\text{ng/mL}$ con anticuerpos anti-tiroglobulina negativos y rastreo diagnóstico negativo, no se recomienda el uso de terapia ablativa con I-131 y, recomendándola inclusive ante solo sospecha bioquímica de enfermedad residual, es decir con valores de Tg liberada mayores de 10 ng/ml , en lo que se ha venido a llamar "tratamiento empírico" o "Disparo en la oscuridad"(2, 3).

La dosis de I-131 para ablación del remanente tiroideo con sospecha de enfermedad residual dependerá del riesgo de recurrencia. De esta manera paciente de alto riesgo, con sospecha o evidencia de enfermedad microscópica residual y/o subtipo tumoral agresivo se recomienda administrar $100\text{-}200\text{mCi}$. Y para los de bajo riesgo dosis entre $30\text{-}100\text{ mCi}$; siendo la tendencia actual administrar la menor dosis posible efectiva que ha sido inclusive de 30 mCi en población selecta como lo recientemente publicado(25, 26). La terapia ablativa post-quirúrgica debe realizarse con $\text{TSH} > 30\text{UI/L}$, para lo cual existen dos estrategias por liberación (tras suspender L-tiroxina x 2-3 semanas, si la recibió tras la cirugía) o tras administración de TSH humana recombinante y cuando menos 1-2 semanas después de inicio de dieta baja en yodo (I dietario $< 50\text{ }\mu\text{g/día}$) las cuales tienen igual rendimiento diagnóstico(3).

3.6.5 Terapia de supresión de TSH: teniendo en cuenta que la TSH es una hormona trófica esta puede estimular el crecimiento celular de tejido derivado del epitelio tiroideo, por eso el uso de levotiroxina será piedra angular en el tratamiento del CDT. La terapia con supresión ha demostrado disminución en los resultados como supervivencia principalmente en la población con alto riesgo. Así la suplencia de Levotiroxina se debe alcanzar supresión terapéutica de la TSH inicialmente $< 0.1\text{ mU/L}$ para aquellos con factores de riesgo para enfermedad recurrente/persistente y $0.1\text{-}0.5\text{ mU/L}$ para quienes no fueron llevados a ablación postquirúrgica ya quienes se consideran de bajo

riesgo(3). La dosis promedio usada será de 2.11 mcg/kg por día, siendo un poco más baja en pacientes con hipotiroidismo previo alrededor de 1.62 mcg/kg por día (2).

3.6.6 Tiroglobulina: la Tg es la proteína matriz que provee la estructura para la síntesis de hormonas tiroideas y por tal motivo sirve de biomarcador específico del cáncer papilar y folicular de tiroides. Es una gran molécula compuesta por 2750 amino ácidos con un peso molecular de 330 KD. La expresión de su gen se regula por el Factor 1 de transcripción tiroidea (TTF-1) y el *box-8* humano pareado (Pax-8). La Tg yodada se almacena en la luz de los folículos tiroideos y se libera en respuesta al estímulo hormonal específico de la hormona estimulante de tiroides (TSH). Tras el estímulo de la TSH es reabsorbida por los tirocitos y posteriormente degradada en las hormonas triyodotironina(T3) y tiroxina (T4), que son secretadas al torrente sanguíneo (27).

Diversos estudios han confirmado el valor de la Tg en el seguimiento y como guía de exploraciones adicionales cuando sugiere persistencia o recurrencia de la enfermedad. Este seguimiento es más exacto cuando se realiza ablación postquirúrgica y particularmente cuando esta se libera/estimula. Una concentración sérica de Tg estimulada <0.5 ng/mL y anticuerpos anti-Tg tiene una probabilidad de identificar 98% de los pacientes libres de enfermedad a 5 años (28). Sin embargo, la variabilidad de la prueba depende de la técnica de laboratorio utilizada para lo que se ha utilizado un estándar internacional para validación de la misma que es el CRM 457 (3). Sin embargo los niveles de Tg deben ser interpretados a la luz de la probabilidad pretest de tener clínicamente un tumor residual. Un tumor agresivo pobremente diferenciado puede tener una tiroglobulina basal y liberada baja y no por ello ser de bajo riesgo.

3.6.7 Tiroglobulina postquirúrgica o preablación: la Tg producida por células cancerosas es indistinguible de la originada en células normales y por tal motivo se consideraba la medición de la Tg pre-ablación o post-quirúrgica como un marcador inexacto de la presencia de metástasis debido a la contribución del remanente en su producción. Tan solo los valores de Tg post-ablación se consideraban de relevancia clínica para la detección de metástasis, pero en la última década se ha acumulado evidencia de la representatividad de la enfermedad en la cuantía de la Tg pre-ablación y que esta puede reflejar la presencia de enfermedad persistente/recurrente regional o a distancia aún en presencia de tejido tiroideo residual. De acuerdo a la cinética de desaparición de la Tg tras la tiroidectomía, esta adquiere rápidamente valor como reflejo de la persistencia de tejido tiroideo

diferenciado (remanente o enfermedad locoregional y/o a distancia). El $t_{1/2}$ de desaparición de la Tg oscila entre 27-30 horas pero puede ser tan prolongada como 35-41 horas en aquellos con metástasis, por motivos aún no elucidados. Con esta evidencia, se considera la Tg ($t_{1/2}$) calculada a partir de medición a las 24 y 120 horas como una herramienta útil para seleccionar pacientes de bajo riesgo que deben ser llevados a ablación post-quirúrgica con I-131 (29). De acuerdo a esto, la cantidad de Tg residual aportada por el remanente tiroideo sería casi despreciable y el grueso de la medición reflejaría la enfermedad persistente. Es así como empieza a adquirir peso la teoría de que los niveles de Tg post-tiroidectomía están aparentemente asociados con el pronóstico del cáncer diferenciado de tiroides y pueden predecir la recurrencia del tumor y su potencial metastásico(27).

Por otro lado, existe también evidencia de que el éxito de la ablación difiere significativamente de acuerdo al nivel de Tg al momento de la ablación. La tasa de éxito es 96,6% para $< 10\text{ng/mL}$ y 47,8% para aquellos con $\geq 10\text{ng/mL}$; $P < 0.001$. Particularmente los pacientes con niveles $\geq 10\text{ng/mL}$ y captación en uno o más ganglios linfáticos en el rastreo post-terapia tienen un éxito de la ablación muy bajo (18,2%). Estos pacientes serían candidatos a un seguimiento más riguroso y/o intervenciones terapéuticas(30). No obstante son muchos los estudios correlacionales que sustentan el valor de la Tg post-quirúrgica como complemento de la predicción de persistencia o recurrencia temprana de la enfermedad. Lo cual ha favorecido que grupos como el de la Universidad de Toronto y el Hospital MontSinai incluyan la tiroglobulina post-quirúrgica en su algoritmo de decisiones, administrando terapia ablativa post-quirúrgica en todos los casos de $Tg > 5 \mu\text{g/L}$, opcional de acuerdo a características y preferencias individuales entre $1-5 \mu\text{g/L}$ y no se administró en $< 1 \mu\text{g/L}$. obteniendo tras el seguimiento promedio de 3 años para quienes no recibieron ablación y de 2.6 años para quienes la recibieron, que se encontraban libres de enfermedad el 100% y el 87,5% respectivamente(31).

3.6.8 Anticuerpos antitiroglobulina- anti Tg: los anticuerpos se presentan hasta en el 25% de los pacientes con CDT, estos deben ser medidos en la misma muestra de suero de donde se tomó tiroglobulina, ya que los anticuerpos pueden invalidar el resultado de la tiroglobulina (32, 33). Estos anticuerpos falsamente disminuyen el valor de la tiroglobulina por técnicas de inmunoquimioluminiscencia (ICMA) manteniéndose positivo por técnicas viejas como el radioinmunoensayo (RIA). Aunque la importancia clínica de estos no es clara, la persistencia por más de una después de la tiroidectomía y ablación con yodo indica presencia de tejido tiroideo residual y posiblemente un incremento del riesgo de recurrencia (33). Se habla por ende que hasta

49% de los pacientes con Tg indetectable con anti-Tg mayor o igual de 100 U/ml tuvieron solo una recurrencia del 3%. Sin embargo, en pacientes con coexistencia de enfermedad tiroidea autoinmune al momento de la cirugía, lo anti-tg pueden persistir mucho más inclusive hasta por más de 20 años (2, 3).

3.7 Seguimiento

Tras la cirugía, acompañada o no de ablación con I-131, el seguimiento incluye historia completa y examen físico cuidadoso, ecografía cervical, imágenes torácicas (habitualmente la radiografía de tórax), niveles séricos de TSH, Tg y anticuerpos anti-Tg. La TSH permite ajuste dinámico de la dosis de levotiroxina para mantener la TSH en un rango terapéutico. Si el nivel de Tg es detectable tras la ablación, aún cuando la TSH está suprimida, significa que probablemente aún existen células cancerosas funcionales/diferenciadas. Este hallazgo puede conducir a pruebas adicionales y posiblemente a nuevo tratamiento con radioyodo cirugía (3).

El nivel de Tg debe medirse cada 6 a 12 meses y no antes de 3 meses tras la ablación por la elevación de los niveles séricos debido a la citólisis del tejido tiroideo persistente tras la cirugía. La medición debe realizarse en pacientes con tiroidectomía total o parcial, con o sin ablación e idealmente en el mismo laboratorio y con una técnica altamente sensible. Igualmente es preciso realizar ultrasonografía de cuello en todos los pacientes, incluyendo aquellos con tiroidectomía parcial y tiroidectomía total o casi-total, con o sin ablación(3).

Los niveles elevados de Tg pre-ablación e indetectables post-ablación, pueden considerarse reflejo del éxito de la radioyodoterapia y en consecuencia, evidencia de remisión. No es controvertido que la Tg pre-ablación no detectable puede por si misma considerarse evidencia de remisión. Estos pacientes deben ser monitoreados periódicamente con los paraclínicos mencionados atrás y cuando menos un rastreo corporal al finalizar el 1er año (Controvertido). Si se sospecha que existe enfermedad distante, deben usarse técnicas imagenológicas complementarias como TAC, resonancia magnética, etc (22).

La realización de una única Tg liberada/estimulada es obligatoria al final del 1er año, pues 20% de los pacientes clínicamente libres de enfermedad con Tg suprimida $< 1\text{ng/mL}$ tendrán Tg liberada/estimulada $> 2\text{ng/mL}$ y de estos en 1/3 se identificara enfermedad persistente o recurrente. Adicionalmente identifica los pacientes completamente libres de tumor con una probabilidad de 98-99.5% si es $< 0.5\text{ng/mL}$ en el contexto de Anticuerpos anti-Tg (-) (3). Por lo que el punto de corte de Tg liberada $> 2\text{ ng/ml}$ es altamente sensible en identificar tumores persistentes.

La incongruencia entre los hallazgos de la Tg y el rastreo diagnóstico con I-131 (5-10 mCi) es una situación frecuente, denominándolo algunos persistencia bioquímica, para lo que se defendió la administración terapéutica de radioyodo (100-200 mCi) en esta situación(34). Esta opción ha suscitado el debate acerca de la administración de radioyodo a pacientes en los que no se puede demostrar que vayan a obtener un beneficio de dicha irradiación, mientras que se asumen los riesgos inherentes a aumentar la dosis acumulada. Sin embargo, algunas lesiones no son fácilmente detectadas mediante un rastreo diagnóstico con 2 mCi, tal es el caso de las metástasis pulmonares, sabiendo que tiene una mayor sensibilidad del rastreo diagnóstico por altas dosis de I-131 y es que cerca del 6% de los pacientes con altos niveles de Tg tratados con 100mCi de I-131 tienen metástasis distantes detectadas en el rastreo corporal, que no son detectadas en el rastreo diagnóstico con 2 mCi. Entonces, se sugiere que pacientes con imágenes negativas e incremento de los niveles de Tg estimulada/liberada, mayores que 10ng/mL, pueden ser tratados con una dosis alta de yodoradioactivo (> 100mCi I-131) (22).

Como alternativa entra al ruedo en los últimos años la evaluación metabólica tumoral con 18FFDG-PET/CT, costosa evaluación híbrida y de limitada disponibilidad especialmente en Colombia, pero que se considera útil y costo-efectiva para la localización de la enfermedad en estos casos, particularmente con niveles de Tg>10ng/mL(3).

3.8 Predictores clinicopatológicos de recurrencia del cáncer de tiroides

Dependiendo de la terapia inicial y otras variables pronósticas cerca del 30% de los pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides pueden tener recurrencias del tumor en diferentes décadas de la vida; de estas el 66% ocurren en los primeros 10 años. Aunque usualmente no es fatal, las recurrencias son serias y potencialmente letales. Para la literatura internacional los sitios principales de recurrencia son ganglios cervicales (74%), lecho tiroideo (20%), tráquea (6%). Sin embargo, hasta el 21% de los pacientes pueden tener metástasis distantes de los cuales el 50% mueren (35).

Otros factores pronósticos también se ha identificado como la edad, siendo más letal en población mayor de 40 años, incrementando dramáticamente después de los 60 años. Sin embargo, las recurrencias son más altas (40%) en los menores de 20 años. Así, los niños típicamente presentan enfermedades más avanzadas con mayores recurrencias. Aun así su pronóstico y supervivencia es buena.

El sexo también afecta el pronóstico, siendo menos favorable en hombres que en mujeres, encontrándolo inclusive algunos estudios como factor independiente de riesgo para muerte por cáncer siendo dos veces más que en mujeres (35).

También aunque la supervivencia es buena en general para el carcinoma papilar de tiroides, la mortalidad varía dependiendo de los subtipos histológicos (1). Así, un tumor confinado a la capsula tiene buen pronóstico; todo lo contrario a tener transformación anaplasica, variante de célula lata, carcinoma papilar variante columnar y variante esclerosante, las cuales tienen mal pronóstico(36, 37).

Respecto al carcinoma folicular es típicamente un tumor encapsulado solitario que puede ser más agresivo que el carcinoma papilar, dándole un peor pronóstico si hay invasión capsular o vascular siendo hasta un 80% de estos metastasicos, causando la muerte en cerca del 20% de los casos en los primeros años posterior al diagnóstico (38).

A pesar de lo mencionado previamente tanto el papilar como el folicular la mortalidad para pacientes con igual edad estadio es la misma, teniendo ambos buen pronóstico si están confinados a la tiroides, son pequeños y tienen mínima invasión.

Cuando las células de Hurthle (oncociticas) constituyen la mayor población de la masa tumoral, el enfermedad es clasificada como carcinoma de células de Hurthle aunque ciertas clasificaciones con la de la Word Health Organization lo consideran como una variante del carcinoma folicular. En general son más agresivos, especialmente cuando hay los tumores son grandes o tienen invasión vascular (39, 40), siendo dos veces más frecuente la presencia de metástasis que el carcinoma folicular aproximadamente en un 25-35% de los casos (41, 42).

El tamaño también juega un papel importante, de tal forma en la medida que su tamaño disminuye su pronóstico, siendo los de mejor pronóstico los carcinomas menores de 1 cm, también llamados microcarcinomas que generalmente son encontrados de forma incidental después de una cirugía para condiciones benignas, siendo su recurrencia y mortalidad cercada a cero (43).

Se considera valioso traer a este punto la experiencia nacional. De acuerdo al estudio realizado en el INC por la Dra. Garavito, en el que se realizó seguimiento durante 9 años a 238 pacientes con CPT, se encontró que el 21,8% presentaron recaída; el 36,5% durante el primer año de seguimiento, y 19%, 10%, 12% y 11%, durante el segundo, tercero, cuarto y quinto año, respectivamente. De esta forma, al finalizar el 2° año ya habían ocurrido el 55% de las recaídas y al finalizar el 5° año, el porcentaje acumulado de recaída era del 88%. Del total de recaídas, el 28,8% ocurrió en ganglios

regionales; 9,6% en ganglios y pulmón, simultáneamente; 9,6% en el pulmón, exclusivamente; y 5,7% en el lecho. El 46,1% restante fue clasificado como tal al presentar elevación de la Tg sin que se identificara la localización anatómica de la enfermedad (23).

Complementando algunos factores clinicopatológicos relacionados con recurrencia, a los ya descritos en el aparte de Tratamiento(3, 22, 24), el estudio de Garavito caracteriza en su trabajo los siguientes:

- Edad del paciente en el momento del diagnóstico: la recaída fue mayor en los adultos mayores. Las personas con más de 60 años presentaron recaída en el 38,8% de los casos y los menores de 20 años en el 33,3%. A pesar de la tendencia a mayor recaída en estos grupos, no resultó ser un factor independiente tras el análisis multivariado.
- El efecto del sexo no fue estadísticamente significativo en relación a la presencia de recaída.
- Tamaño tumoral: no demostró incremento significativo en el riesgo, aunque se presentó aumento progresivo en el porcentaje de recaídas a medida que el tamaño tumoral aumentaba.
- La localización del tumor dominante, la multifocalidad y el subtipo histológico, tampoco fueron determinantes al incrementar el riesgo de recaída.
- La invasión tumoral local demostró ser el factor más importante para aumentar el riesgo de recaída: compromiso de cápsula (HR 2,79 [IC 95%, 1.21- 6.44; P = 0.016]), compromiso de tejido peritiroideo (HR 4,52 [IC 95%, 2.04-10.03; P = 0.000]) y compromiso tumoral de estructuras del aparato respiratorio o digestivo (HR 4,84 [IC 95%, 0.87-26.99; P = 0,071]), en comparación a los pacientes con lesión tumoral confinada a la tiroides (HR 1).
- Compromiso ganglionar: el compromiso de ganglios centrales (HR 3 [IC 95% 1-9.04; P =0,050]) al igual que el de los laterales (HR 2.09 (IC 95%, 1.09-4.02; P = 0,027]), mostro aumento significativamente del riesgo de recaída.

Adicionalmente en este estudio se encontró que la infiltración capsular o peritiroidea no es una variable relacionada con el tamaño, pues se presentó en 51% de los tumores < 2 cm, porcentaje mayor que el reportado por otros autores y que la autora considera debida a diferencias propias de la población o consulta más tardía.

3.9 Pronostico

El pronóstico del cáncer de tiroides es muy bueno y en general, mejor en pacientes jóvenes que en aquellos mayores de 40 años. Los pacientes con CDT que tienen un tumor primario que está confinado dentro de la propia glándula tiroides tienen un futuro excelente: sólo 1 de cada 100 pacientes como este habrá muerto de cáncer de tiroides 25 años más tarde. El pronóstico no es tan bueno en pacientes mayores de 40 años con tumores mayores de 4 centímetros de diámetro. Sin embargo, aún aquellos pacientes que no se pueden curar suelen vivir por mucho tiempo y tener una buena calidad de vida. Por ende, una forma de dar objetividad para pronóstico es utilizar algún sistema de clasificación y pronóstico, como el EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer), TNM (tumor, node, metastasis), AMES (Age, Metastases, Extent and Size), AGES (Age, tumor grade, Extent And Size) y el MACIS (Metastasis, Age, Completeness of resection, Invasion, and Size)(3).

La tasa de supervivencia a 10 años es de 98% y a 30 años de 90-95%. A pesar de esta baja mortalidad específica, la recurrencia de la enfermedad puede ser tan alta como 35 %. Como se informó atrás, el estudio de Garavito del 2005 realizado con la población del Instituto Nacional de Cancerología de Colombia encontró que >1/3 de las recaídas durante los 9 años de seguimiento se presentaron antes de finalizar el 1er año.

IV. Objetivos

4.1 General

Evaluar la relación entre la presencia de tiroiditis linfocítica con la gravedad y persistencia/recurrencia del cáncer diferenciado de tiroides.

4.2 Específicos

Determinar las características generales de los pacientes con cáncer diferenciado de tiroides operados en la Fundación Cardioinfantil entre enero de 1997 y diciembre de 2011.

Establecer la severidad del cáncer diferenciado de tiroides en términos de tamaño tumoral, compromiso capsular, vascular, compromiso linfático, variantes histológicas agresivas, multicentricidad, compromiso peritiroideo y, compromiso ganglionar metastásico.

Determinar si la presencia de tiroiditis linfocítica está asociada a mayor severidad en términos de tamaño tumoral, compromiso capsular, vascular, compromiso linfático, variantes histológicas agresivas, multicentricidad, compromiso peritiroideo y, compromiso ganglionar metastásico.

Calcular la prevalencia de persistencia/recurrencia de cáncer diferenciado de tiroides y sus características asociadas.

Estimar el riesgo de persistencia/recurrencia de cáncer de cáncer diferenciado de tiroides y sus características asociadas en presencia de tiroiditis linfocítica.

Comparar los resultados observados en el grupo de individuos con tiroiditis con los obtenidos en un grupo de individuos sin tiroiditis.

V. Hipótesis

5.1 Hipótesis de trabajo:

La severidad como la persistencia/recurrencia es diferente en los pacientes cáncer diferenciado de tiroides con y sin tiroiditis linfocítica

5.2 Hipótesis nula

La severidad como la persistencia/recurrencia es igual en los pacientes cáncer diferenciado de tiroides con y sin tiroiditis linfocítica.

VI. Metodología

6.1 Tipo y diseño general del estudio

Se realizó en estudio casos y controles, utilizando los registros de los pacientes operados por cáncer diferenciado de tiroides en el departamento de Endocrinología y Cirugía de Cabeza y Cuello de la Fundación Cardioinfantil – Instituto de Cardiología (FCI).

6.2 Población del estudio

La población objeto del estudio está conformada por todas las personas con diagnóstico de cáncer diferenciado de tiroides que fueron operadas y seguidas en su postoperatorio en la FCI, entre enero de 1997 y diciembre de 2011.

6.3 Muestra

La muestra de pacientes con tiroiditis linfocítica se conformó por 431 pacientes con cáncer diferenciado de tiroides y con tiroiditis linfocítica que fueron operados entre enero de 1997 y diciembre de 2011, en quien se cuenta con resultado de patología y seguimiento posterior. El 100% de los individuos contaban con estudio anatomopatológico. Asumiendo que la prevalencia de tiroiditis linfocítica está alrededor del 20% (6-8), sumado a que se ha reportado un riesgo 2.3 para la de recurrencia de cáncer diferenciado de tiroides en la población con tiroiditis linfocítica que tiene compromiso extratiroideo (44), y con un poder del 90% y un intervalo de confianza del 99%, se calculó que eran necesarios 78 individuos para incluir en el grupo de casos con tiroiditis linfocítica y 156 individuos en el grupo sin tiroiditis linfocítica. Dado que la totalidad de los registros incluían 152 sujetos con tiroiditis y 279 individuos sin tiroiditis y en vista de que tener un número mayor de registros no afecta negativamente el poder o la confianza en los resultados del estudio, se decidió utilizar la totalidad de los registros.

6.3.1 Criterios de inclusión.

Grupo de sujetos con tiroiditis linfocítica.

- Pacientes con diagnóstico de cáncer de tiroides diferenciado y que fueron llevados a tiroidectomía total o parcial.
- Pacientes con confirmación histopatológica de tiroiditis linfocítica.

Grupo de pacientes sin tiroiditis linfocítica.

- Pacientes con diagnóstico de cáncer de tiroides diferenciado y que fueron llevados a tiroidectomía total o parcial.
- Pacientes con resultados de histopatología que demuestre ausencia de tiroiditis linfocítica.

6.3.2 Criterios de exclusión.

- Pacientes con diagnóstico de cáncer de tiroides diferente a los considerados como diferenciados.
- Pacientes que fueron sometidos a una tiroidectomía total sin seguimiento postoperatorio en la Fundación Cardioinfantil.

6.4 Definición operacional de las variables.

Tabla 1. Definición de variables utilizadas en el estudio

Nombre	Definición Conceptual	Definición Operacional	Tipo y Escala de Medición
Edad	Edad cronológica del participante en el momento del diagnóstico.	Tiempo registrado en años.	Cuantitativa continua en escala de razón
Sexo	Genero del participantes	1. H. Masculino 2. F. Femenino	Cualitativa, dicotómica, escala Nominal
Tiroiditis Linfocítica	Presencia o ausencia de tiroiditis linfocítica según reporte de patología inicial.	1. Si 2. No	Cualitativa, dicotómica, escala Nominal
Tipo Histológico del cáncer diferenciado de tiroides	Clasificación según reporte de patología inicial.	1. Cáncer papilar 2. Cáncer Folicular 3. Cáncer de Cels de Hurtle. 4. Pobrementemente diferenciado 5. Anaplasico 6. Otro.	Cualitativa, en escala Nominal
Variedad histológica del cáncer papilar de tiroides	Clasificación según reporte de patología inicial.	1. Clásico 2. Mixto 3. Célula alta. 4. Esclerosante 5. Columnar 6. Solido 7. Otro	Cualitativa en escala Nominal

Tamaño Tumoral	Descripción de patología inicial.	<ol style="list-style-type: none"> 1. <1 cm. 2. >1 < o igual 2 cms 3. >2 < igual a 3cms 4. >3 < igual a 4 cms 5. > 4 cms 	Cuantitativa discreta en escala de razón
Multicentricidad	Descripción según reporte de patología inicial	<ol style="list-style-type: none"> 1. Si 2. No 	Cualitativa, dicotómica, escala Nominal
Bilateralidad	Compromiso de ambos lóbulos tiroideos según descripción de patología inicial.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Si 2. No 	Cualitativa, dicotómica, escala Nominal
Compromiso peritiroideo	Presencia o ausencia de compromiso peritiroideo en el estudio de anatomopatología.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Si 2. No 	Cualitativa, dicotómica, escala Nominal
Compromiso linfático	Presencia o ausencia de compromiso linfático en el estudio de anatomopatología	<ol style="list-style-type: none"> 1. Si 2. No 	Cualitativa, dicotómica, escala Nominal
Invasión vascular	Presencia o ausencia de invasión vascular en el estudio de anatomopatología	<ol style="list-style-type: none"> 1. Si 2. No 	Cualitativa, dicotómica, escala Nominal
Invasión capsular	Presencia o ausencia de compromiso capsular en el estudio de anatomopatología.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Si 2. No 	Cualitativa, dicotómica, escala Nominal
Metástasis ganglionar segmento VI (Vaciamiento central ganglios positivos)	Numero de ganglios con invasión tumoral en el vaciamiento central.	<ol style="list-style-type: none"> 1. 0 2. 1-3 3. 4-6 4. 7-9 5. >9 6. No Aplica 	Cuantitativa discreta en escala de razón
Metástasis ganglionar a otros segmentos (Vaciamiento de cuello)	Numero de ganglios con invasión tumoral e otros segmentos diferentes al central o segmento VI del cuello.	<ol style="list-style-type: none"> 1. 0 2. 1-3 3. 4-6 4. 7-9 5. >9 6. No Aplica 	Cuantitativa discreta en escala de razón
Hallazgos del rastreo post terapia	Resultados del rastreo corporal 5-8 días después de la dosis terapéutica de I-131	<ol style="list-style-type: none"> 1. Negativo 2. Captación en remanente del lecho tiroideo. 3. Captación en cuello o 	Cualitativa en escala Nominal

		mediastino 4. Metástasis a distancia.	
Tiroglobulina preablación	Tiroglobulina preablación (liberada o estimulada: en condición de hipotiroidismo postquirúrgico sin suplencia hormonal o estimulada con rhTSH). Medición en sangre	1. 0 ng/dl 2. <1ng/ml 3. 1-3 ng/ml 4. 4-10ng/ml 5. 11-20 ng/ml 6. 21-30 ng/ml 7. 31-50 ng/ml 8. >50 ng/ml 9. NA 10. Sin datos	Cuantitativa discreta en escala de razón
Anticuerpos anti-tiroglobulina	Presencia o ausencia de anticuerpos anti-tiroglobulina	1. Positivo (>al rango de normalidad de laboratorio en U/ml) 2. Negativo 3. Sin datos.	Cualitativa en escala Nominal
Persistencia/recurrencia	Paciente llevado a tiroidectomía total y/o terapia ablativa con I-131 con evidencia de persistencia y/o recidiva de enfermedad tumoral por ultrasonografía de cuello, tomografía axial computarizada de cuello o tórax y/o rastreo corporal con I-131.	1. No 2. Local 3. Regional 4. Distancia 5. Mixta 6. Sin datos	Cualitativa en escala Nominal.

6.5 Control de Sesgos

El sesgo de selección fue disminuido al incluir la totalidad de la población en el análisis final. Sin embargo, es de anotar la falta de integridad de la muestra derivado de datos perdidos lo que finalmente se traduce en muestra variable. Además de esto último, el seguimiento de los pacientes fue variable que sumado el análisis retrospectivo hace difícil diferenciar si se trataba de persistencia o de recurrencia, por lo que se decidió agrupar estos conceptos como una sola variable, siendo complicado establecer tiempos de recurrencia, lo que se traduce en un importante sesgo de información, el que se trató de minimizar con criterios claros de enfermedad tumoral. Todos los datos fueron tomados de las historias clínicas lo que haría que no se incluyeran datos en

el registro, que por el carácter retrospectivo es imposible de controlar. Sin embargo, se hizo una revisión juiciosa de las historias clínicas con una clara definición y codificación de los eventos para garantizar la veracidad del dato. Es innegable que son muchos los factores pronósticos ya conocidos para el cáncer diferenciado de tiroides lo cuales todos se incluyeron como variables para evitar el sesgo de confusión.

6.6 Plan de análisis de los resultados

Para las variables cuantitativas se evaluó ajuste a la distribución normal de probabilidades mediante la prueba de Kolmogorov Smirnov. Dado que no fue posible tener suficiente evidencia para no rechazar la hipótesis de normalidad poblacional, se describen las variables usando medianas y rangos. La información correspondiente a variables categóricas se presenta mediante tablas de distribución de frecuencias simples y tablas de contingencia. Se evaluó la asociación entre la presencia de factores histopatológicos y la presencia de persistencia/recurrencia usando pruebas chi cuadrado y el OR. Para evaluar la presencia de asociación a nivel multivariado se utilizaron modelos de regresión binaria con enlace log log complementario. Se asumió un valor de 0.05 como máximo error tipo I aceptado.

6.7 Aspectos éticos.

Para la realización de este trabajo, el autor se acogió a las normas de buenas prácticas clínicas. De acuerdo a la resolución 8430 de 1993 de la Republica de Colombia en vista de que el presente trabajo emplea técnicas y métodos de investigación documental retrospectivo, en el que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada de las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos que participan en el estudio, se la clasifica como una *investigación sin riesgo*. Además, por tratarse de un estudio sin intervención directa o indirecta sobre los pacientes, se considera que no afecta su seguridad. Así también, aclaramos que la información se obtuvo de los registros médicos y no se contactó a ningún paciente, de tal manera que en caso de datos faltantes se registraron como tal, por lo cual no se requirió consentimiento informado.

Por otro lado teniendo en cuenta el decreto 1377 de 2013 que hace referencia al Régimen General de protección de datos, se aclara que la información recolectada no hizo referencia a datos personales sensibles o que afecten la intimidad del paciente. La información recolectada tuvo siempre el anonimato del paciente, por lo que se guardó reserva de los datos obtenidos.

VII. Cronograma

Actividades	Oct 2012 – Ene 2012	Febrero-Jun 2013	Julio 2013	Agosto 2013	Sept 2013	Octubre 2013
Revisión bibliográfica	X	X	X	X		
Planeación del protocolo de investigación	X	X	X	X		
Aprobación por Comité FCI					X	
Revisión de base de datos					X	
Codificación y análisis de datos					X	
Redacción y revisión del informe final						X
Presentación de resultados						X

VIII. Recursos

Recursos humanos: un investigador, un tutor temático y un tutor metodológico.

Recursos físicos: formato único para la recolección de datos.

Recursos tecnológicos: software estadístico.

IX. Presupuesto

8.1 Gasto en personal.

Nombre del Investigador.	Formación Académica	Función dentro del Proyecto	Dedicación	Valor Hora	TOTAL
Guillermo E. Guzmán	Médico especialista en Medicina Interna. Fellow Endocrinología	Investigador Principal	20 h/sem*12m	15,000	3'600.000
Gabriel Sanchez	Director de Tesis	Director de Tesis	2 h/sem *12 m	15,000	3'600.000
José Rafael Tovar C.	PhD Estadística	Tutor metodológico	4 h/ sem *8m	15,000	3'600.000
	Digitador	Operario	20h/sem*1m	3,000	60,000
	TOTAL			48,000	10'860.000

8.2 Gastos en equipo

<i>EQUIPO</i>	<i>CONTRAPARTIDA</i>	
1 computador	12 meses	800,000
1 impresora	12 meses	200,000
Internet	12 meses	720,000
	TOTAL	1'720.000

X. Resultados

Se revisó la base de datos de paciente llevados a cirugía por cáncer diferenciado de tiroides de la Fundación Cardioinfantil, incluyendo un total de 431 historias clínicas. Durante el análisis de datos, se observó que no todos los individuos tienen la información completa en todas las variables, razón por la que al formar grupos identificados por las categorías de las distintas variables, los tamaños de muestra van a variar.

Entre 431 pacientes con cáncer diferenciado de tiroides, 366 (84,9%) de los registros pertenecían a mujeres. El rastreo post-terapia se reportó como negativo en 43 (12,7%) pacientes. Los anticuerpos antitiroideos fueron positivos en 34 (9,1%) pacientes mientras que los anticuerpos anti-tiroglobulina estuvieron positivos en 57 pacientes (15%).

Respecto a la características histopatológicas, 414 pacientes (96,1%) tenía cáncer papilar, siete (1,6%) casos cáncer folicular y 10 individuos (2,3%) con la carcinoma células de Hurthle. Se observó la siguiente distribución para las variedades del carcinoma papilar de tiroides: clásico 198 (49,9%), mixto 91 (22,9%), célula alta 103 (25,9%), esclerosante 2 (0,5%) y solido en un paciente (0,3%). El vaciamiento central fue negativo en 191 pacientes (44,6%), mientras que el lateral fue negativo en 326 (76,5%). Los otros predictores histopatológicos tuvieron la siguiente frecuencia: multicanalidad 234 pacientes (56%), bilateralidad 140 pacientes (33,4%), invasión capsular 225 pacientes (53,6%), invasión vascular 40 pacientes (9,7%), invasión linfática 125 pacientes (29,6%), invasión de tejido peritiroideo 205 pacientes (48,6%). Un total de 382 pacientes (89,7%) no presento ningún tipo de persistencia/recurrencia, ocurriendo solo 9 casos (2,1%) de mortalidad por cáncer.

10.1 Características basales de acuerdo a la presencia de tiroiditis linfocítica

Dentro del grupo de individuos con presencia de tiroiditis linfocítica, la edad media fue de 44 años (DE=13.1) con tiroiditis y 47,6 años (DE 16,4 años) en el otro grupo. Independiente de la presencia de tiroiditis linfocítica es mayor la proporción de población femenina afectada. La positividad de los anticuerpos anti tiroglobulina fue consistente con la presencia de tiroiditis, siendo del 80,24%. El rastreo post-terapia negativo mostro mayor proporción cuando no se tiene tiroiditis linfocítica, 28 pacientes (8,3%) vs 15 pacientes (4,4%) sin tiroiditis linfocítica, es decir que 200 pacientes (59,8%) sin tiroiditis y 92 pacientes (27,5%) con tiroiditis mostraron algún tipo de captación en el rastreo post-terapia en los grupos. El grupo con tiroiditis mostro una menor

proporción de pacientes sin persistencia/recurrencia siendo 139 (36%) pacientes. Las muertes por cáncer se observaron con menor frecuencia en los pacientes con tiroiditis linfocítica siendo tan solo 1 paciente (0,23%) en este grupo (Tabla 1).

Tabla 2. Características basales generales de los pacientes.

Variable	Subtipo	Tiroiditis			
		Ausente		Presente	
		F	%	F	%
Sexo n= 431 / no - (%)	Femenino	234	63,90%	132	36,10%
	Masculino	45	69,20%	20	30,80%
Ac antiperoxidasa tiroideos n=166 no. (%)	Positivos	5	14,70%	29	85,30%
	Negativos	96	72,70%	36	27,30%
Ac anti tiroglobulina n= 329 no. (%)	Positivos	11	19,30%	46	80,70%
	Negativos	198	72,80%	74	27,40%
Rastreo post-terapia n= 335 . (%)	Negativo	15	34,90%	28	54,10%
	Remanente	159	66,50%	80	33,50%
	Positivo en Cuello	31	79,50%	8	20,50%
	Metastasis a distancia	10	71,40%	4	28,60%
Persistencia/recurrencia n=426 no. (%)	No	243	63,60%	139	36,00%
	Local	10	76,90%	3	23,10%
	Regional	16	69,60%	7	30,40%
	Distancia	4	80%	1	20%
	Mixta	2	66,70%	1	33,30%
Estado actual n=431 - no. (%)	Vivo libre enfermedad	202	62,20%	123	37,80%
	Vivo con enfermedad	28	75,70%	9	24,30%
	Muerto por cáncer	3	75%	1	25%
	Muerto no asociada a cáncer	8	88,90%	1	11,10%
	Perdido	38	67,90%	18	32,10%

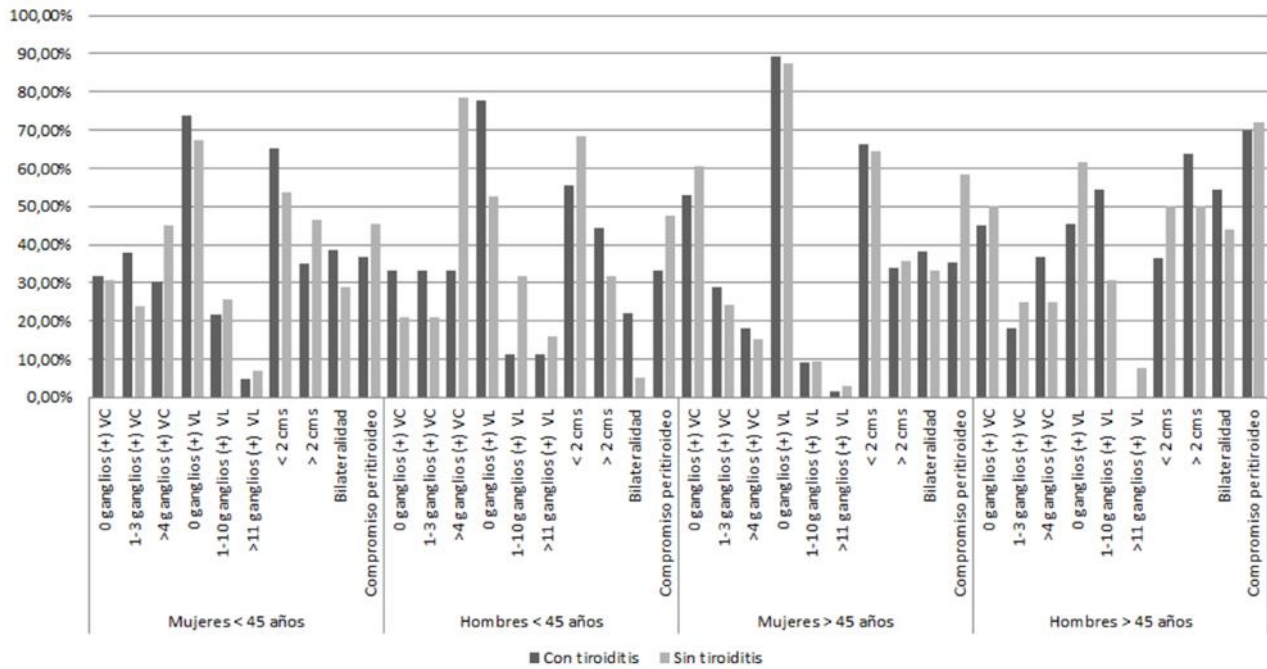
10.2 Predictores clínico patológico de persistencia/recurrencia de la enfermedad.

En la Tabla 2, aparece la distribución de los factores clinipatológicos. La variante histológica más frecuente fue papilar con una mayor proporción de pacientes sin tiroiditis, siendo 148 pacientes (95,3%) con tiroiditis y 266 pacientes (97,4%) sin tiroiditis, a ello le siguieron el folicular y el carcinoma de células de hurthle. Partiendo de ello se analizó la frecuencia de los subtipos histológicos del carcinoma papilar, para pacientes con tiroiditis fueron con patrón clásico 78 pacientes (54,2%), célula alta 43 pacientes (23,6%), mixto 30 pacientes (20,8%), solido un paciente (0,3%) y esclerosante ningún paciente, mientras que sin tiroiditis linfocítica fueron clásico 120

pacientes (47,4%), célula alta 69 pacientes (23,6%), esclerosante 2 pacientes (0,8%) y solido ningún paciente.

Al realizar la distribución de los individuos considerando el tamaño con la presencia de recidiva, se observó asociación muy significativa entre los tumores con dos o más centímetros y el evento de interés, de modo que en adelante, el tamaño del tumor será estudiado usando esas dos categorías (menor a dos cms y mayor o igual a dos cms). Dentro del grupo de individuos con tiroiditis 95 (63%) de ellos presentaron tumores menores de 2 cms, mientras en el otro grupo, la cantidad de sujetos observada fue de 163 (59.3%).

Figura 1. Frecuencia de factores histopatológicos de severidad de acuerdo a la presencia de tiroiditis linfocítica según edad y sexo.



Se encontró además una mayor proporción de pacientes sin tiroiditis linfocítica con factores histopatológicos de severidad y/ recurrencia tales como multicentralidad 143 pacientes (61,1%), bilateralidad 83 pacientes (59,3%), invasión capsular 151 pacientes (67,1%), invasión vascular 26 pacientes (65%), invasión linfática 77 pacientes (61,6%) y compromiso peritiroideo 148 pacientes (72,2%).

Tabla 3. Características de los pacientes según criterios patológicos de severidad.

Variable		Tiroiditis			
		No		Si	
		F	%	f	%
Patología n=431	Papilar	266	64,3%	148	35,70%
	Folicular	6	85,7%	1	14,3%
	Cel. Hurthle	7	70%	3	30%
Variedad Ca papilar n=391	Clásico	120	67%	78	39,4%
	Mixto	61	67%	30	33%
	Célula alta	69	67%	34	33%
	Esclerosante	2	100%	0	0,0%
	Solido	0	0,0%	1	100%
	Otro	1	50%	1	50%
Tamaño n=426	<1 cm	50	65,8%	26	34,2%
	1-2 cm	113	62,1%	69	37,9%
	2,1-3 cm	50	64,9%	27	35,1%
	3,1-4 cm	31	66%	16	34%
	>4 cm	31	70,5%	13	29,5%
Multicentricidad n=418	No	125	67,9%	59	31,10%
	Si	143	61,1%	91	38,9%
Bilateralidad n=419	No	188	67,4%	91	32,6%
	Si	83	59,3%	57	40,7%
Invasión Capsular n=420	No	120	61,5%	75	38,5%
	Si	151	67,1%	74	32,9%
Invasión Vascular n=413	No	243	65,1%	130	34,9%
	Si	26	65%	14	35%
Invasión Linfática n=423	No	198	66,4%	100	33,6%
	Si	77	61,6%	48	38,4%
Compromiso peritiroideo n=422	No	125	57,6%	92	42,4%
	Si	148	72,2%	57	27,8%
Ganglios positivos en vaciamiento central n=428	Ninguno	127	66,5%	64	33,5%
	1 - 3	66	57,4%	5	42,6%
	4 - 6	43	67,2%	21	32,8%
	7 - 9	19	59,4%	13	40,6%
	> 9	21	80,8%	5	19,2%
Ganglios positivos en vaciamiento lateral n=426	Ninguno	207	63,5%	119	36,5%
	1 - 5	28	73,7%	10	26,3%
	6 - 10	24	58,4%	17	41,5%
	11 - 15	5	1,20%	2	0,50%
	16 - 20	7	77,8%	2	22,2%
	21 - 25	1	50%	1	50%
	26 - 30	3	100%	0	0,00%

Respecto al compromiso ganglionar se evaluó tanto los ganglios positivos en el vaciamiento central como los ganglios positivos en el vaciamiento lateral. Observando 127 pacientes (66,5%) pacientes sin compromiso ganglionar para aquellos sin tiroiditis linfocítica lo cual fue superior a los 64 pacientes (33,5%) con tiroiditis linfocítica. Sin embargo, cuando hay compromiso ganglionar fueron 149 (63%) pacientes sin tiroiditis y 88 pacientes (37%) con tiroiditis, por ende cuando hay compromiso ganglionar es menor la proporción en los pacientes con tiroiditis.

10.2.1 Estimación del riesgo para los predictores clínico patológicos de persistencia/recurrencia de enfermedad.

Sabiendo que las variables histopatológicas están asociadas con severidad, se realizó una estimación con Odds ratio, evaluado si la presencia de tiroiditis linfocítica predispone la aparición de estas, resultados que no demostraron ningún tipo de asociación (ver tabla 3).

Tabla 4. Razón de oportunidades (OR) según variables histopatológicas de severidad acuerdo a la presencia de tiroiditis linfocítica.

Variable		OR
Invasión capsular		0,7 (0,5-1,1)
Invasión vascular		1,0 (0,5-1,9)
Invasión linfática		1,2 (0,8-1,9)
Compromiso tej. Peritiroideo		0,5 (0,3-0,78)
Tamaño	< 2 cms	0,8 (0,5-1,2)
	> 2 cms	
Ganglios (+) VC	1-3 ganglios	0,6 (0,3-1,0)
	> 3 ganglios	
Ganglios (+) VL	1-10 ganglios	0,6 (0,1-1,8)
	> 10 ganglios	
Ganglios (+) VC		1,1 (0,7-1,17)
Ganglios (+) VL		0,7 (0,4-1,2)

10.2.2 Predictores clínicos patológicos ajustados por edad y sexo.

Teniendo en cuentas que se ha considerado a la edad y el sexo como factores de riesgo independiente para recaída y severidad en el cáncer diferenciado de tiroides se evaluó según sexo y edad, estableciendo 4 grupos así: mujeres menores de 45 años, mujeres mayores de 45 años, hombres menores de 45 años y hombres mayores de 45 años. Solo algunas variables fueron significativas, así las mujeres menores de 45 años, con tiroiditis linfocítica tenían menor

proporción de pacientes con compromiso ganglionar, 61.8% vs 68.8%, $p=0.079$; menos pacientes con tamaño mayor de 2 cms: 34.8% vs 46.50% $p = 0.09$; y más pacientes con presencia de multicentralidad, 64.60% vs 52.50% $p = 0,085$. En mujeres mayores de 45 años solo fue asociado el compromiso peritiroideo que es menor cuando se tiene tiroiditis linfocítica: 35,40% vs 58,30% $p= 0,004$.

Ninguna otro variable mostro significancia estadística y/o asociación, pero se destacan ciertos comportamientos. En el subgrupo de mujeres menores de 45 años, cuando el vaciamiento lateral es negativo para compromiso, es mayor el grupo de pacientes con tiroiditis: 73.80% vs 67.30% $p=0,643$, relación que se invierte cuando se tiene algún compromiso 26.2% vs 32.7% $p=0.643$. Otras variables como invasión capsular, invasión vascular y compromiso peritiroideo fueron menor en su proporción con tiroiditis linfocítica. Sin embargo, multicentralidad y bilateralidad fue mayor; En mujeres mayores de 45 años, el vaciamiento lateral sigue el comportamiento de las mujeres menores de 45 años, de tal forma que si es negativo para compromiso, es mayor la proporción con tiroiditis: 89.4 vs 87.6% $p=0.8$ y menor cuando se tiene algún compromiso 10.6% vs 12.4 % $p=0.8$. Variables como invasión capsular y compromiso peritiroideo tuvieron menor proporción con tiroiditis y, multicentralidad, mientras que la bilateralidad e invasión vascular fue mayor; En hombres menores de 45 años, fue mayor la proporción con tiroiditis para vaciamiento central y lateral negativo: 33.33% vs 21.10% $p=0.479$ y 77.8% vs 52.6% $p=0.416$ respectivamente. La multicentralidad, invasión capsular y compromiso peritiroideo fue menor con tiroiditis, respecto de bilateralidad, invasión vascular y linfática que fue mayor; Por ultimo en hombres mayores de 45 años, se notó menor proporción de pacientes sin compromiso en el vaciamiento central y lateral con tiroiditis: 45% vs 50% $p=0.769$ y 45.5% vs 61.50% $p=0.3$, respectivamente. La multicentralidad, bilateralidad, invasión linfática fue mayor con tiroiditis mientras que invasión capsular, invasión vascular fue menor.

10.3 Persistencia/recurrencia

En la población general, las mujeres menores de 45 años tienen más persistencia/recurrencia cuando es comparado con mujeres mayores de 45 años, 15.20% vs 8.10%, $p=0.0039$. Para los hombres fue lo contrario, observando más persistencia/recurrencia en mayores de 45 años, 14.30% vs 0%, $p=0.0039$. La presencia de ciertas características histopatológicas fueron asociadas con persistencia/recurrencia como la multicentricidad (11.30% vs 0%, $p=0.021$), invasión capsular (14.90% vs 3.60%, $p=0.0001$), invasión vascular (17.50% vs 6.50%, $p=0,05$), invasión linfática

(17.20% vs 7.90%, p=0.001) y, compromiso de tejido peritiroideo (13.40% vs 7.00%, p=0.001). También se vio una relación con el tamaño, siendo mayor la persistencia/recurrencia cuando el tamaño tumoral sobrepasa los 2 cms, 16.60% vs 6.6, p=0.001. El compromiso ganglionar demostró que con tener al menos un ganglio comprometido en el vaciamiento central o lateral se aumenta la persistencia/recurrencia.

Tabla 5. Características histopatológicas de severidad de acuerdo a edad, sexo y presencia de tiroiditis linfocítica.

		Con Tiroiditis			Sin Tiroiditis n=101			P
		N	F	%	n	f	%	
Mujeres < 45 años	0 ganglios (+) VC	21		31,80%	31		30,70%	0,079
	1-3 ganglios (+) VC	66	25	37,90%	101	24	23,80%	
	>3 ganglios (+) VC	20		30,20%	46		45,00%	
	0 ganglios (+) VL	48		73,80%	68		67,30%	0,643
	1-10 ganglios (+) VL	66	14	21,50%	101	26	25,70%	
	>11 ganglios (+) VL	3		4,70%	7		7%	
	< 2 cms	43		65,20%	101	54	53,50%	0,09
	> 2 cms	66	23	34,80%	47		46,50%	
	Multicentricidad	65	42	64,60%	99	52	52,50%	0,085
	Bilateralidad	65	25	38,50%	100	29	29,00%	0,137
	Invasión capsular	65	32	49,20%	98	50	51%	0,475
	Invasión Vascular	62	3	4,80%	98	8	8,20%	0,32
	Invasión linfática	64	23	35,90%	99	33	33,30%	0,43
	Compromiso peritiroideo	65	24	36,90%	97	44	45,40%	0,183
Papilar	66	66	100%	99	99	97,10%	0,221	
Otros (Folicular - Huthle)	66	0	0%	102	3	2,90%		
Hombres < 45 años	0 ganglios (+) VC	3		33,33%	4		21,10%	0,479
	1-3 ganglios (+) VC	9	3	33,30%	19	4	21,10%	
	>3 ganglios (+) VC	3		33,33%	11		78,60%	
	0 ganglios (+) VL	7		77,80%	10		52,60%	0,416
	1-10 ganglios (+) VL	9	1	11,10%	19	6	31,60%	
	>11 ganglios (+) VL	1		11,10%	3		15,80%	
	< 2 cms	9	5	55,60%	19	13	68,40%	0,4
	> 2 cms	9	4	44,40%	6		31,60%	
	Multicentricidad	9	5	55,60%	17	10	58,80%	0,598
	Bilateralidad	9	2	22,20%	19	1	5,30%	0,234
	Invasión capsular	9	2	22,20%	18	8	44,40%	0,244
	Invasión Vascular	8	1	12,50%	18	1	5,60%	0,529
	Invasión linfática	9	3	33,30%	19	6	31,60%	0,626
	Compromiso peritiroideo	9	3	33,30%	19	9	47,40%	0,388
Papilar	9	8	88,90%	19	19	100,00%	0,321	
Otros (Folicular - Huthle)	9	1	11,90%	19	0	0%		
Mujeres > 45 años	0 ganglios (+) VC	35		53,00%	80		60,60%	0,561
	1-3 ganglios (+) VC	66	19	28,80%	132	32	24,20%	
	>3 ganglios (+) VC	12		18,20%	20		15,20%	
	0 ganglios (+) VL	59		89,40%	113		87,60%	0,8
	1-10 ganglios (+) VL	66	6	9,10%	129	12	9,30%	
	>11 ganglios (+) VL	1		1,50%	4		3,10%	
	< 2 cms	65	43	66,20%	129	83	64,30%	0,466
	> 2 cms	66	22	33,80%	46		35,70%	
	Multicentricidad	66	37	56,10%	128	66	51,60%	0,329
	Bilateralidad	63	24	38,10%	127	42	33,10%	0,299
	Invasión capsular	65	33	50,80%	130	74	56,90%	0,254
	Invasión Vascular	64	10	15,60%	129	13	10,10%	0,187
	Invasión linfática	64	15	23,40%	131	27	20,60%	0,391
	Compromiso peritiroideo	65	23	35,40%	132	77	58,30%	0,004
Papilar	66	62	93,90%	132	123	93,20%	0,552	
Otros (Folicular - Huthle)	66	4	6,10%	132	9	6,80%		
Hombres > 45 años	0 ganglios (+) VC	5		45%	12		50,00%	0,769
	1-3 ganglios (+) VC	11	2	18,20%	24	6	25%	
	>3 ganglios (+) VC	4		36,80%	6		25%	

0 ganglios (+) VL	5	45,50%	16	61,50%			
1-10 ganglios (+) VL	11	6	54,50%	26	8	30,80%	
>11 ganglios (+) VL	0	0%		2	7,70%	0,308	
< 2 cms	11	4	36,40%	26	13	50%	0,347
> 2 cms	11	7	63,60%	26	13	50%	
Multicentricidad	10	7	70%	24	15	62,50%	0,498
Bilateralidad	11	6	54,50%	25	11	44%	0,412
Invasión capsular	10	19	70%	25	7	76%	0,512
Invasión Vascular	10	0	0%	24	4	16,70%	0,229
Invasión linfática	11	7	63,60%	26	11	42,30%	0,205
Compromiso peritiroideo	10	7	70%	25	18	72%	0,606
Papilar	11	11	100%	26	25	92,20%	0,703
Otros (Folicular - Huthle)	11	0	0%	26	1	3,80%	

Tabla 6. Significancia estadística de las características histopatológicas de severidad para persistencia/recurrencia independiente de tiroiditis linfocítica.

Variable		N	Sin persistencia/recurrencia	Con persistencia/recurrencia	P
Sexo/edad	Mujeres < 45 años	165	85%	15,20%	0,0039
	Hombres < 45 años	27	100,00%	0%	
	Mujeres > 45 años	197	91,90%	8,10%	
	Hombres > 45 años	35	85,70%	14,30%	
Patología	Papilar	406	88,70%	11,30%	0,12
	Otro (Folicular y hurthle)	18	4,80%	0,00%	
Multicentricidad	Si	233	86,70%	13,30%	0,021
	No	179	93,30%	6,70%	
Bilateralidad	Si	139	88,50%	11,50%	0,36
	No	273	90,10%	9,90%	
Invasión capsular	Si	221	85,10%	14,90%	0,00
	No	192	96,40%	3,60%	
Invasión vascular	Si	40	82,50%	17,50%	0,05
	No	366	92,11%	7,90%	
Invasión linfática	Si	294	82,80%	17,20%	0,001
	No	122	93,50%	6,50%	
Invasión tej. Peritiroideo	Si	202	86,60%	13,40%	0,02
	No	213	93,00%	7,00%	
Ganglios (+) VC	Ninguno	189	96%	4,20%	0,00
	1-3 ganglios	114	89,50%	10,50%	
	>3 ganglios	118	79,70%	20,30%	
Ganglios (+)VL	Ninguno	320	95,80%	4,10%	0,00
	1-10 ganglios	78	69,20%	30,80%	
	>10 ganglios	21	61,90%	10,70%	
Tamaño	< 2 cms	256	93,40%	6,60%	0,001
	> 2 cms	163	83,40%	16,60%	

Tabla 7. Razón de oportunidades (OR) de la características histopatológicas de severidad para persistencia/recurrencia independiente de la presencia de tiroiditis.

	OR *
Multicentricidad	2,1 (1,94 - 4,28)
Invasión capsular	4,6 (4,2-10,75)
Invasión vascular	2,4 (1,0-6,0)
Invasión linfática	3,0 (1,55-5,82)

Invasión tejido peritiroideo		2,0 (1,0-3,9)
Tamaño Tumoral	< 2 cms	2,9 (1,46-5,3)
	> 2 cms	
Ganglios (+) VC	1-3 ganglios	2,1 (1,0-4,5)
	> 4 ganglios	
Ganglios (+) VL	1-10 ganglios	1,3 (0,5-3,7)
	> 10 ganglios	
Ganglios (+) VC		4,1 (1,8-9,1)
Ganglios (+) VL		10 (5,4-21,9)
Anticuerpos antitiroglobulina		1,21 (0,4-3,3)

10.3.1 Persistencia/recurrencia de acuerdo a tiroiditis linfocítica.

La persistencia/recurrencia fue evaluada de acuerdo a la presencia de tiroiditis linfocítica. Así, en ausencia de tiroiditis linfocítica con multicentralidad la persistencia/recurrencia es menor, 8.30% vs 14.80%, $p=0.07$, mientras que el grupo de tiroiditis linfocítica esto no fue significativo. En hombres menores de 45 años (81% vs 19%, $p=0.04$) y hombres mayores de 45 años (83.3% vs 16.70%, $p=0.04$), se observó mayor persistencia/recurrencia sin tiroiditis linfocítica, diferencias que no se vieron con su presencia. El tamaño fue importante solo en ausencia de tiroiditis linfocítica siendo mayor la persistencia/recurrencia cuando se tiene una mayor de 2 cms, 10.7% vs 6.40% $p=0.002$.

La invasión capsular favoreció la persistencia/recurrencia con tiroiditis linfocítica (15% vs 5.9% $p=0.114$) y sin tiroiditis linfocítica (14.9% vs 0% $p=0.000$). Igualmente la invasión linfática con tiroiditis linfocítica (14.6% vs 0%, $p=0.014$) y sin tiroiditis linfocítica (18.9% vs 8.2%, $p=0.014$) mostraron más persistencia/recurrencia. El compromiso en el vaciamiento central con y sin tiroiditis confirma que a mayor número de ganglios comprometidos (>3 ganglios) es mayor la persistencia/recurrencia. Similar en el compromiso del vaciamiento lateral con y sin tiroiditis linfocítica donde el tener al menos un ganglio positivo se asocia con mayor persistencia/recurrencia.

Tabla 8. Significancia estadística severidad para persistencia/recurrencia según características histopatológicas de acuerdo a tiroiditis linfocítica.

Tiroiditis	Variable		N	Sin persistencia/recurrencia	Con persistencia/recurrencia	P
Ausente	Sexo/edad	Mujeres < 45 años	100	81,00%	19,00%	0,04
		Hombres < 45 años	18	100,00%	0,00%	
		Mujeres > 45 años	131	91,60%	8,40%	
		Hombres > 45 años	24	83,30%	16,70%	
	Patología	Papilar	260	86,90%	13,10%	0,17
		Otro (Folicular y hurthle)	13	100,00%	0,00%	
	Multicentricidad	Si	142	91,70%	8,30%	0,073
		No	121	85,20%	14,80%	
Bilateralidad	Si	82	86,60%	13,40%	0,39	

		No	183	88,50%	11,50%	
Invasión capsular	Si		147	85,00%	15,00%	0,014
	No		118	94,10%	5,90%	
Invasión vascular	Si		26	84,60%	10,10%	0,29
	No		237	89,90%	10,10%	
Invasión linfática	Si		74	81,10%	18,90%	0,014
	No		195	91,80%	8,20%	
Invasión tej. Peritiroideo	Si		145	86,90%	13,10%	0,196
	No		122	91,00%	9,00%	
Ganglios (+) VC	Ninguno		126	96,00%	4,00%	0,00
	1-3 ganglios		65	84,60%	15,40%	
	>3 ganglios		79	78,50%	21,50%	
Ganglios (+)VL	Ninguno		202	94,10%	5,90%	0,000
	1-10 ganglios		51	66,70%	33,30%	
	>10 ganglios		16	75,00%	25,00%	
Tamaño	< 2 cms		162	93,20%	6,80%	0,002
	> 2 cms		107	80,40%	19,60%	
Presente	Sexo/edad	Mujeres < 45 años	65	90,80%	9,20%	0,81
		Hombres < 45 años	9	100,00%	0,00%	
		Mujeres > 45 años	66	92,40%	7,60%	
		Hombres > 45 años	11	90,60%	9,10%	
	Patología	Papilar	146	91,80%	8,20%	0,657
		Otro (Folicular y hurthle)	5	100,00%	0,00%	
	Multicentricidad	Si	91	89,00%	11,00%	0,86
		No	58	96,60%	3,40%	
	Bilateralidad	Si	57	91,20%	8,80%	0,43
		No	90	93,30%	6,70%	
	Invasión capsular	Si	74	85,10%	14,90%	0,00
		No	74	100,00%	0,00%	
	Invasión vascular	Si	14	78,60%	21,40%	0,032
		No	129	96,10%	3,90%	
Invasión linfática	Si	48	85,40%	14,60%	0,014	
	No	99	97,00%	3,00%		
Invasión tej. Peritiroideo	Si	57	86,00%	14,00%	0,039	
	No	91	95,60%	4,40%		
Ganglios (+) VC	Ninguno	63	95,20%	4,80%	0,027	
	1-3 ganglios	49	95,90%	4,10%		
	>3 ganglios	39	82,10%	19,90%		
Ganglios (+)VL	Ninguno	118	99,20%	0,80%	0,00	
	1-10 ganglios	27	74,10%	25,90%		
	>10 ganglios	5	20,00%	80,00%		
Tamaño	< 2 cms	94	93,60%	6,40%	0,25	
	> 2 cms	56	89,30%	10,70%		

Se estimó el riesgo de persistencia/recurrencia mediante Odds ratio en las variables que demostraron asociación de acuerdo a tiroiditis linfocítica. Así, el grupo sin tiroiditis linfocítica se observó con mayor riesgo de persistencia/recurrencia la presencia de: invasión capsular (OR 2.79 IC95% 1.1-6.7), invasión linfática (OR 2.6 IC 95% 1.2-5.6) y tamaño tumoral (OR 3.3 IC95% 1.5-7.2), Para el subgrupo con tiroiditis linfocítica fue la invasión vascular (OR 6.6 IC95% 1.4-32), invasión linfática (OR 5.4 IC95% 1.3-22.1), invasión de tejido peritiroideo (OR 1.0-12.3), vaciamiento central positivo (OR 5.1 IC 95% 1.0-2.6) y el, vaciamiento lateral positivo (OR 11.5 IC95% 1.0-12) los que incrementaron persistencia/recurrencia.

Comparando el riesgo cuando fue significativo para los dos grupos evaluados, que en este caso solo fue para invasión linfática y vaciamiento lateral, fue mayor el OR con tiroiditis linfocítica cuando se tiene invasión linfática (OR 5.4 IC95% 1.3-22 vs 2.6 IC95% 1.2-5.6) y compromiso de al menos un ganglio en el vaciamiento lateral (OR 58 IC95% 7.1-476), lo podría hablar de mayor riesgo de persistencia/recurrencia en presencia de estos marcadores cuando se tiene tiroiditis linfocítica.

Tabla 9. Razón de oportunidades (OR) para persistencia/recurrencia de las variables histopatológicas de severidad de acuerdo a tiroiditis linfocítica.

Variable		Tiroiditis	
		No	Si
Multicentralidad		1,9 (0,8-4,2)	3,4 (0,7-16)
Invasión capsular		2,79 (1,1-6,7)	0,4 (0,3-0,5)
Invasión vascular		1,6 (0,5-5,0)	6,6 (1,4-32)
Invasión linfática		2,6 (1,2-5,6)	5,4 (1,3-22,1)
Invasión tejido peritiroideo		1,5 (0,6-3,3)	3,5 (1,0-12,3)
Tamaño Tumoral	< 2 cms	3,3 (1,5-7,2)	1,7 (0,5-5,7)
	> 2 cms		
Ganglios (+) VC	1-3 ganglios	1,5 (0,6-3,5)	5,1 (1,0-26)
	> 3 ganglios		
Ganglios (+) VL	1-10 ganglios	0,6 (0,1-2,3)	11,5 (1,0-120)
	> 10 ganglios		
Ganglios (+) VC		5,5 (2,0-14)	2,2 (0,5-8,7)
Ganglios (+) VL		7,1 (3,2-15)	58 (7,1-476)
Anticuerpos antitiroglobulina		0,3 (0,08-1,3)	2,2 (0,45-11,5)

10.4 Modelo de regresión binaria

Dado que en la muestra estudiada, se observó una proporción pequeña de casos de recidiva (46/424 el 10.6%, 12/151 en el grupo con tiroiditis y 34/273 en el otro grupo) se decidió ajustar un modelo de regresión binaria con enlace log log complementario debido a la falta de simetría entre los éxitos (recurrencia) y los fracasos (no recurrentes) de la muestra. El modelo de regresión permitió corroborar lo observado en el análisis bivariado entre la presencia de recidiva y los factores histopatológicos. En conjunto, la recidiva está asociada con la presencia de tumores mayores a dos centímetros, multicentralidad, invasión vascular, invasión capsular, invasión linfática, invasión de tejido peri tiroideo, presencia de al menos un ganglios positivo vaciamiento central y lateral. El modelo ajustado con estas variables fue el que presentó menor deviancia y menor valor en el indicador de Akaike.

10.5 Tiroglobulina liberada y severidad en asociación con y sin tiroiditis linfocítica

La mediana de tiroglobulina en la muestra completa fue de 17 ng/dl (0.10 - 257), siendo las medianas más altas en los grupo con: más de diez ganglios positivos en el vaciamiento lateral (Mediana= 107, 0.1-215), hombres mayores de 45 años (Mediana= 7, 0.6-67), uno a diez ganglios positivos en vaciamiento lateral 1-10 ganglios (Mediana=4.9, 0.2-172), tamaño tumoral mayor de 2 cms (Mediana=4.1, 0.1-215) y más de 4 ganglios positivos en vaciamiento central (Mediana= 3.5, 0.1-215), por lo que parece ser que a mayor compromiso ganglionar en el vaciamiento lateral y central, como mayor tamaño tumoral es mayor la tiroglobulina liberada.

Lo anterior también se evaluó de acuerdo a la presencia de tiroiditis linfocítica. En el subgrupo de individuos sin tiroiditis linfocítica las mayores medianas fueron: hombres mayores de 45 años (Mediana=13.5, 0.6-67), individuos con tumor mayor de 2 cms (Mediana=8.5, 0.1-172), sujetos que tienen entre uno y diez ganglios positivos en el vaciamiento lateral (Mediana=7.4, 0.2-172), individuos sin compromiso en el vaciamiento central (Mediana=5, 0.1-48) e invasión de tejido peritiroideo (Mediana=4.3, 0.1-257). Siendo consistente que a mayor tamaño tumoral mayor mediana de tiroglobulina liberada. Sin embargo, la asociación no fue clara en el vaciamiento central y lateral puesto que en el vaciamiento central negativo, es más alta la mediana de tiroglobulina liberada que siendo positivo, mientras en el vaciamiento lateral es alta la mediana cuando se tiene uno a diez ganglios positivos que cuando se tienen diez o más.

Para el subgrupo con tiroiditis las más medianas más altas fueron: un compromiso mayor de diez ganglios en el vaciamiento lateral (Mediana= 215, 215-215), más de cuatro ganglios comprometidos en vaciamiento central (Mediana=5.6, 0.1-215), anticuerpos anti tiroglobulina negativos (Mediana=2.7, 0.1-257) y tener entre uno y diez ganglios positivos en el vaciamiento lateral (Mediana=2.4, 1.8-65). Notando que aun teniendo tiroiditis linfocítica se sigue asociando una mediana más alta con un mayor compromiso en el vaciamiento central y lateral. Los hombres mayores de 45 años cursaron con tiroglobulina liberada más alta comparada con hombres mayores menores de 45 años. Y el tamaño tumoral mayor de 2 cms también curso con una mediana de tiroglobulina más elevada respecto de los tumores menores de 2 cms (Mediana=1.8, 0.1-215 vs Mediana=0.2, 0.1-94).

Tabla 10. Valor de Tiroglobulina liberada de acuerdo a variables de severidad en patología y la presencia de tiroiditis linfocítica.

Variable		Todos				Tiroiditis Ausente				Tiroiditis Presente			
		N	Mediana	Mín	Max	N	Mediana	Mín	Máx	n	Mediana	Mín	Máx
Sexo/edad	Mujeres < 45 años	35	1	0,1	215	18	2,3	0,1	172	17	0,2	0,1	215
	Hombres < 45 años	7	1,6	0,1	5	6	2	0,1	5	1	1,6	1,6	1,6

	Mujeres > 45 años	54	0,7	0,1	257	38	1,9	0,1	257	16	0,2	0,1	49
	Hombres > 45 años	7	11	0,6	67	6	14	0,6	67	1	1,9	1,9	1,9
Multicentricidad	Si	67	1,6	0,1	257	41	3,1	0,1	257	26	0,8	0,1	215
	No	36	0,7	0,1	33	27	2	0,1	30	9	0,2	0,1	33
Invasión vascular	Si	7	0,2	0,1	76	5	0,2	0,1	76	2	0,5	0,2	0,8
	No	96	1,6	0,1	257	63	2,2	0,1	257	33	0,2	0,1	215
Invasión linfática	Si	26	2,1	0,1	215	15	2,7	0,1	76	11	1,9	0,1	215
	No	77	0,8	0,1	257	53	2	0,1	257	24	0,2	0,1	94
Invasión tej. Peritiroideo	Si	64	2,3	0,1	257	42	4,3	0,1	257	22	1	0,1	215
	No	39	0,2	0,1	48	26	0,6	0,1	48	13	0,2	0,1	21
Ganglios (+) VC	Ninguno	39	0,6	0,1	67	26	5	0,1	48	53	2	0,1	257
	1-3 ganglios	29	0,6	0,1	257	14	2,5	0,1	257	15	0,2	0,1	94
	>3 ganglios	35	3,5	0,1	215	25	3,5	0,1	172	10	5,6	0,1	215
Ganglios (+)VL	Ninguno	84	0,7	0,1	257	53	2	0,1	257	31	0,2	0,1	94
	1-10 ganglios	17	4,9	0,2	172	14	7,4	0,2	172	3	2,4	1,8	65
	>10 ganglios	2	107	0,1	215	1	0,1	0,1	0,1	1	215	215	215
Tamaño	< 2 cms	68	0,5	0,1	257	42	0,7	0,1	257	26	0,2	0,1	94
	> 2 cms	33	4,1	0,1	215	24	8,5	0,1	172	9	1,8	0,1	215
ATG	Si	15	0,2	0,1	94	5	0,2	0,1	0,6	10	0,2	0,1	94
	No	1	2	2	2	1	2	2	2	59	2,7	0,1	257

XI. Discusión

Las publicaciones sobre el cáncer diferenciado de tiroides son escasas a pesar del aumento exponencial de su incidencia no solo en nuestro país sino también en el mundo (1, 3, 16). Surge entonces la importancia de detectar marcadores asociados con desenlaces de severidad. Hasta la fecha es claro como factores histopatológicos como invasión vascular, multicentralidad, bilateralidad, tamaño, compromiso ganglionar en vaciamiento central y lateral, etc., son asociados con peores desenlaces como persistencia/recurrencia y mortalidad (3).

Es claro como la tiroiditis linfocítica en presencia de carcinoma diferenciado de tiroides puede estar presente hasta en un 80%. En nuestro caso encontramos una prevalencia del 36.10% en mujeres y 30.80% en hombres, que es un poco menor a lo reportado en la literatura pero consistente con la aparente predominancia del fenómeno en la población femenina. (6-8). Esto podría ser importante ya que la inflamación crónica derivada de la tiroiditis linfocítica no solo favorece progresión celular y regulación al alza de proteínas anti apoptoticas, sino inclusive predisponer a rearrreglos como el RET/PTC asociados claramente con cáncer diferenciado de tiroides (17).

En el trabajo presentado, se estimó el riesgo de presentar alguna variable patológica de severidad en presencia de tiroiditis linfocítica sin lograr demostrar asociación. Por lo que tener tiroiditis linfocítica no predispone a presentar mayor severidad histopatológica. Sin embargo, el riesgo puede ser evaluado de acuerdo a la edad y sexo (2). Encontrando en nuestro trabajo solo diferencias en las mujeres de menores 45 años cuando tienen un tamaño mayor de 2 cms y multicentralidad, como en mujeres mayores de 45 años con compromiso peritiroideo; siendo solo este último asociado con incremento de persistencia/recurrencia (OR 3.5 IC 95% 1-12.3), aduciendo que la tiroiditis linfocítica se asocia con menor compromiso peritiroideo, pero en presencia de esta última con mayor persistencia/recurrencia y que independientemente de que favorezca menor tamaño y multicentralidad esto no impacta en persistencia/recurrencia.

Es de resaltar que se evaluó si la presencia de variables de severidad histopatológicas independiente de la presencia de tiroiditis linfocítica, para lo que todas excepto la bilateralidad se asociaron con un mayor riesgo de persistencia/recurrencia. Pero cuando se analizó por subgrupos en relación a tiroiditis linfocítica, la ausencia de esta última con invasión capsular (OR 2.79 IC95% 1.1-6.7), invasión linfática (OR 2.6 IC 95% 1.2-5.6) y, tamaño tumoral (OR 3.3 IC95% 1.5-7.2) seguían predisponiendo con persistencia/recurrencia. Mientras que para el subgrupo con tiroiditis linfocítica fue la invasión vascular (OR 6.6 IC95% 1.4-32), invasión linfática (OR 5.4 IC95% 1.3-22.1), invasión de tejido peritiroideo (OR 1.0-12.3), vaciamiento central positivo (OR 5.1 IC 95% 1.0-2.6)

y el, vaciamiento lateral positivo (OR 11.5 IC95% 1.0-12) los que incrementaron persistencia/recurrencia. Por ende, la tiroiditis linfocítica se asocia con persistencia/recurrencia en presencia de estos marcadores histopatológicos de severidad inclusive con mayor riesgo como lo estimado para invasión linfática y compromiso de por lo menos un ganglios en el vaciamiento lateral.

Una limitación de nuestro estudio es la pérdida de datos debido a que se trata de un estudio retrospectivo, generando una muestra variable con integridad alterada. Por otro lado en vista de que no hay claridad en los registro clínicos entre persistencia y recurrencia dada las limitantes del análisis retrospectivo y a la variabilidad en el seguimiento de los paciente, se toma esta variable “persistencia/recurrencia” como una sola, lo que dificulta evaluar tiempos como por ejemplo de recidiva, que claramente se traduce en un sesgo que limita la interpretación de los resultados, puesto que podría dejar por fuera muchos pacientes que presentaron recidiva en un seguimiento posterior.

Las publicaciones respecto a la asociación de carcinoma diferenciado de tiroides y tiroiditis linfocítica son pocas y contradictorias, las más recientes plantean un papel protector con mayor supervivencia libre de enfermedad en los pacientes con tiroiditis linfocítica (11, 19). Nosotros, no evaluamos supervivencia libre de enfermedad, pero encontramos finalmente que la tiroiditis linfocítica no se asocio con marcadores histopatológicos de severidad, pero si con persistencia/recurrencia siendo inclusive en presencia de algunos marcadores histopatológicos mayor. De esta manera nuestro trabajo no aclara, pero si ponen mayor evidencia a la controversia creada, siendo necesarios más estudios que resuelvan si hay o no asociación.

XII. Conclusión

En los pacientes con cáncer diferenciado de tiroides la presencia de tiroiditis linfocítica solo se encontró asociada con marcadores histopatológicos de severidad solo en mujeres menores 45 años cuando tienen un tamaño mayor de 2 cms y multicentralidad , y mujeres mayores de 45 años con compromiso peritiroideo. Sin embargo, la tiroiditis linfocítica sí estuvo asociada con persistencia/recurrencia en presencia de variables histopatológicas como invasión vascular, invasión linfática, invasión de tejido peritiroideo, vaciamiento central positivo y, vaciamiento lateral positivo, independiente de la edad y sexo. E inclusive con un riesgo mayor respecto de la ausencia de tiroiditis linfocítica que también generó riesgo en presencia de invasión linfática y compromiso ganglionar en el vaciamiento lateral. Sin embargo, este fue un estudio de casos y controles con claras limitantes en la selección e información por lo que se requieren estudios prospectivos a largo plazo para aclarar esta asociación y búsqueda de nuevas variables.

XIII. Referencias.

1. Kilfoy BA, Zheng T, Holford TR, Han X, Ward MH, Sjodin A, et al. International patterns and trends in thyroid cancer incidence, 1973-2002. *Cancer Causes Control*. 2009;20(5):525-31.
2. Tuttel M, Ball D, Byrd D, Diliwari R, Doherty G. NCCN Guidelines. National Comprehensive Cancer Network 2012.
3. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2009;19(11):1167-214.
4. Piñeros M, Pardo C, Cantor L, Hernández G, Martínez T, Palomino M. Registro institucional de cáncer del instituto nacional de cancerología, E.S.E. Resultados principales, año 2001. *Rev. Col. Cancerol*; 2002. p. 4-49.
5. Piñeros M, Pardo C, Cantor L, Hernández G, Martínez T, Palomino M. Instituto Nacional de Cancerología. Anuario estadístico 2008. 2009. p. 1-99.
6. Dailey ME, Lindsay S, Skahen R. Relation of thyroid neoplasms to Hashimoto disease of the thyroid gland. *AMA Arch Surg*. 1955;70(2):291-7.
7. Kebebew E, Treseler PA, Ituarte PH, Clark OH. Coexisting chronic lymphocytic thyroiditis and papillary thyroid cancer revisited. *World J Surg*. 2001;25(5):632-7.
8. Crile G, Jr., Fisher ER. Simultaneous occurrence of thyroiditis and papillary carcinoma; report of two cases. *Cancer*. 1953;6(1):57-62.
9. Pellegriti G, Belfiore A, Giuffrida D, Lupo L, Vigneri R. Outcome of differentiated thyroid cancer in Graves' patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83(8):2805-9.
10. Ozaki O, Ito K, Kobayashi K, Toshima K, Iwasaki H, Yashiro T. Thyroid carcinoma in Graves' disease. *World J Surg*. 1990;14(3):437-40; discussion 40-1.
11. Kashima K, Yokoyama S, Noguchi S, Murakami N, Yamashita H, Watanabe S, et al. Chronic thyroiditis as a favorable prognostic factor in papillary thyroid carcinoma. *Thyroid*. 1998;8(3):197-202.
12. Loh KC, Greenspan FS, Dong F, Miller TR, Yeo PP. Influence of lymphocytic thyroiditis on the prognostic outcome of patients with papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84(2):458-63.
13. Goffredo P, Roman SA, Sosa JA. Hurthle cell carcinoma: a population-level analysis of 3311 patients. *Cancer*. 2013;119(3):504-11.

14. Siegel R, Ward E, Brawley O, Jemal A. Cancer statistics, 2011: the impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer deaths. *CA Cancer J Clin.* 2011;61(4):212-36.
15. Hundahl SA, Fleming ID, Fremgen AM, Menck HR. A National Cancer Data Base report on 53,856 cases of thyroid carcinoma treated in the U.S., 1985-1995 [see comments]. *Cancer.* 1998;83(12):2638-48.
16. Wartofsky L. Increasing world incidence of thyroid cancer: increased detection or higher radiation exposure? *Hormones (Athens).* 2010;9(2):103-8.
17. Cunha LL, Ferreira RC, Marcello MA, Vassallo J, Ward LS. Clinical and pathological implications of concurrent autoimmune thyroid disorders and papillary thyroid cancer. *J Thyroid Res.* 2011;2011:387062.
18. Melmed S, Polonosky K, Larden R, Kronenberg H. *Williams Textbooks of Endocrinology.* 12th ed ed: Elsevier.; 2012.
19. Jeong JS, Kim HK, Lee CR, Park S, Park JH, Kang SW, et al. Coexistence of chronic lymphocytic thyroiditis with papillary thyroid carcinoma: clinical manifestation and prognostic outcome. *J Korean Med Sci.* 2012;27(8):883-9.
20. Arora A, Tolley NS, Tuttle M. *A Practical Manual of Thyroid and Parathyroid Disease.* 1th ed. ed: Blackwell Publishing; 2010.
21. Bilimoria KY, Bentrem DJ, Ko CY, Stewart AK, Winchester DP, Talamonti MS, et al. Extent of surgery affects survival for papillary thyroid cancer. *Ann Surg.* 2007;246(3):375-81; discussion 81-4.
22. Pitoia F, Ward L, Wohllk N, Friguglietti C, Tomimori E, Gauna A, et al. Recommendations of the Latin American Thyroid Society on diagnosis and management of differentiated thyroid cancer. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2009;53(7):884-7.
23. Garavito G. Factores pronósticos para la recaída en pacientes con cáncer papilar de tiroides. *Rev. Col. Cancerol*2005. p. 21-30.
24. Pacini F, Castagna MG, Brilli L, Pentheroudakis G. Differentiated thyroid cancer: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2009;20 Suppl 4:143-6.
25. Mallick U, Harmer C, Yap B, Wadsley J, Clarke S, Moss L, et al. Ablation with low-dose radioiodine and thyrotropin alfa in thyroid cancer. *N Engl J Med.* 2012;366(18):1674-85.
26. Schlumberger M, Catargi B, Borget I, Deandreis D, Zerdoud S, Bridji B, et al. Strategies of radioiodine ablation in patients with low-risk thyroid cancer. *N Engl J Med.* 2012;366(18):1663-73.
27. Lin JD. Thyroglobulin and human thyroid cancer. *Clin Chim Acta.* 2008;388(1-2):15-21.

28. Kloos RT, Mazzaferri EL. A single recombinant human thyrotropin-stimulated serum thyroglobulin measurement predicts differentiated thyroid carcinoma metastases three to five years later. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(9):5047-57.
29. Giovanella L, Ceriani L, Maffioli M. Postsurgery serum thyroglobulin disappearance kinetic in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Head Neck.* 2010;32(5):568-71.
30. Lee HJ, Rha SY, Jo YS, Kim SM, Ku BJ, Shong M, et al. Predictive value of the preablation serum thyroglobulin level after thyroidectomy is combined with postablation ¹³¹I whole body scintigraphy for successful ablation in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Am J Clin Oncol.* 2007;30(1):63-8.
31. Vaisman A, Orlov S, Yip J, Hu C, Lim T, Dowar M, et al. Application of post-surgical stimulated thyroglobulin for radioiodine remnant ablation selection in low-risk papillary thyroid carcinoma. *Head Neck.* 2010;32(6):689-98.
32. Spencer CA, Lopresti JS. Measuring thyroglobulin and thyroglobulin autoantibody in patients with differentiated thyroid cancer. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2008;4(4):223-33.
33. Spencer CA, Takeuchi M, Kazarosyan M, Wang CC, Guttler RB, Singer PA, et al. Serum thyroglobulin autoantibodies: prevalence, influence on serum thyroglobulin measurement, and prognostic significance in patients with differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83(4):1121-7.
34. Gutierrez Cardo AL, Rodriguez Rodriguez JR, Borrego Dorado I, Navarro Gonzalez E, Tirado Hospital JL, Vazquez Albertino R. [Patients treated for differentiated thyroid cancer with negative ¹³¹I whole-body scans and elevated thyroglobulin levels: a possible course]. *Rev Esp Med Nucl.* 2007;26(3):138-45.
35. Mazzaferri EL, Jhiang SM. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *Am J Med.* 1994;97(5):418-28.
36. Sherman SI. Thyroid carcinoma. *Lancet.* 2003;361(9356):501-11.
37. Mazzaferri E, Kreisberg R. *Advances in Endocrinology and Metabolism. Unusual variants of papillary thyroid carcinoma: Mosby-Year Book; 1994. p. 39-54.*
38. Mazzaferri EL. Management of a solitary thyroid nodule. *N Engl J Med.* 1993;328(8):553-9.
39. Thompson NW, Dunn EL, Batsakis JG, Nishiyama RH. Hurthle cell lesions of the thyroid gland. *Surg Gynecol Obstet.* 1974;139(4):555-60.
40. Lopez-Penabad L, Chiu AC, Hoff AO, Schultz P, Gaztambide S, Ordonez NG, et al. Prognostic factors in patients with Hurthle cell neoplasms of the thyroid. *Cancer.* 2003;97(5):1186-94.

41. Ruegeger JJ, Hay ID, Bergstralh EJ, Ryan JJ, Offord KP, Gorman CA. Distant metastases in differentiated thyroid carcinoma: a multivariate analysis of prognostic variables. *J Clin Endocrinol Metab.* 1988;67(3):501-8.
42. Samaan NA, Schultz PN, Hickey RC, Goepfert H, Haynie TP, Johnston DA, et al. The results of various modalities of treatment of well differentiated thyroid carcinomas: a retrospective review of 1599 patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992;75(3):714-20.
43. Baudin E, Travagli JP, Ropers J, Mancusi F, Bruno-Bossio G, Caillou B, et al. Microcarcinoma of the thyroid gland: the Gustave-Roussy Institute experience. *Cancer.* 1998;83(3):553-9.
44. Kim EY, Kim WG, Kim WB, Kim TY, Kim JM, Ryu JS, et al. Coexistence of chronic lymphocytic thyroiditis is associated with lower recurrence rates in patients with papillary thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2009;71(4):581-6.

XIV. Anexos

Formato de recolección de datos

FORMATO PARA RECOLECCION DE INFORMACION SOBRE CANCER DE TIROIDES	
Nombre	
Historia Clínica	
Documento de identidad	
Edad	
Genero Femenino (1) Masculino (2)	
Rastreo post-terapia Negativo (1) Remanente (2)	
Tiroiditis Linfocítica Si (1) No (2)	
Tipo Histológico del cancer diferenciado de tiroides Papilar (1) Folicular (2) Hurtle (3) Pobremente diferenciado (4) Anaplasico (4) Otro (5)	
Variedad histologica del cancer papilar de tiroides Clasico (1) Mixto (2) Celular alta (3) Esclerosante (4) Columna (5) Solido (6) Otros (7)	
Tamaño tumoral <1cm (1) > 1<2cm (2) >2<3cm (3) >3<4cm (4) >4cm (4)	
Multicentricidad Si (1) No (2)	
Compromiso peritiroideo Si (1) No (2)	
Invasión vascular Si (1) No (2)	
Invasión capsular Si (1) No (2)	
Metastasis ganglionar segmento VI 0 (1) 1-3 (2) 4-6 (3) 7-9 (4) >9 (5) No aplica (6)	
Metastasis ganglionar a otros segmentos 0 (1) 1-3 (2) 4-6 (3) 7-9 (4) >9 (5) No aplica (6)	
Hallazgos del rastreo post terapia Negativo (1) remanente (2) Cuello o mediastino (3) A distancia (4)	
Tiroglobulina p reablación 0 (1) <1 (2) 1-3 (3) 4-10 (4) 11-20 (5) 21-30 (6) 31-50 (7) >50 (8) No aplica (9) Sin datos (10)	
Anticuerpos anti-tiroglobulina Positivos (1) Negativos (2) Sin datos (3)	
Recurrencia/recidiva Si (1) No (2)	
Tipo de recidiva Local (1) Regional (2) Distancia (3) Mixta (4) Sin recidiva (5) Sin datos (6)	
Tiempo de recaída tumoral en meses	
Mortalidad por cancer Si (1) No (2)	